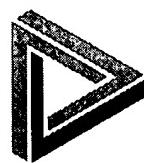


Zentrale Dienste
Verwaltungsstellendirektion



österreichisches
patentamt

Dresdner Straße 87
1200 Wien
Austria

www.patentamt.at

Kanzleigebühr € 153,00
Schriftengebühr € 507,00

**CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT**

Aktenzeichen A 546/2000

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

die Firma Sanochemia Pharmazeutika Aktiengesellschaft
in A-1090 Wien, Boltzmanngasse 11,

am 31. März 2000 eine Patentanmeldung betreffend

"Neue Derivate und Analoga von Galanthamin",

überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung mit der ursprünglichen, zugleich mit
dieser Patentanmeldung überreichten Beschreibung übereinstimmt.

Österreichisches Patentamt

Wien, am 23. Mai 2005

Der Präsident:

i. A.



HRNCIR
Fachoberinspektor



This Page Blank (Δεσμός)

A-546/2000
PATENTANALYST
DIPL.-ING. MANFRED BIER
DIPL.-ING. REINHARD HEHENBERGER
1070 WIEN, LINDENGASSE 6

[51] int. Cl.:
Doppel

ÖSTERREICHISCHE
PATENT- UND
MARKEN- AUSSTELLUNG
B/A

Urtext

AT PATENTSCHRIFT

[11] Nr.

[73] Patentinhaber: Sanochemia Pharmazeutika Aktiengesellschaft
Wien (AT)

[54] Gegenstand: Neue Derivate und Analoga von Galanthamin

[61] Zusatz zu Patent Nr.:

[62] Ausscheidung aus: 2000.03.31

[22] [21] Angemeldet am:

[33] [32] [31] Unionspriorität:

[42] Beginn der Patentdauer:

Längste mögliche Dauer:

[45] Ausgegeben am:

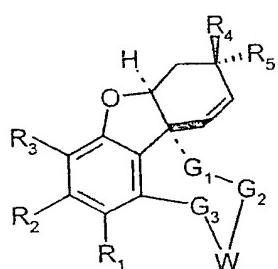
[72] Erfinder:

[60] Abhängigkeit:

[56] Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:

Die Erfindung betrifft neue Derivate und Analoga von Galanthamin.

Die erfindungsgemäßen, neuen Verbindungen sind solche der allgemeinen Formel I



worin die Substituenten die nachstehend erläuterten Bedeutungen haben:

R₁ und R₂ sind gleich oder verschieden und bedeuten:

Wasserstoff, F, Cl, Br, J, CN, NC, OH, SH, NO₂, SO₃H, PO₃H, NH₂, CF₃, OSO₂(CH₂)_nCF₃, worin n 0, 1 oder 2 ist), OSO₂-aryl, vinyl- oder ethenyl; eine niedrige (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte Ar(alkyl- oder (ar)alkoxygruppe;

eine Aminogruppe, die durch eine oder zwei gleiche oder unterschiedliche Gruppen, wie niedrige (C₁-C₆), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)alkyl- oder (Ar)alkylcarbonyl- oder (Ar)alkoxycarbonylgruppe;

COOH, COO(Ar)alkyl, CONH, COH(Ar)alkylgruppe, (CH₂)_nX (worin X = Br, Cl, F oder J), (CH₂)_nOH, (CH₂)_nCHO, (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nNC, (CH₂)_nCOalkyl, (CH₂)_nCOaryl worin 1-4 bedeutet;

- (CH₂)_nvinyl oder (CH₂)_nethynyl, worin 0, 1 oder 2 ist;

C₃-C₆ substituiertes Alkenyl (gegebenenfalls substituiert mit H, F, Br, Cl, CN, CO₂alkyl, COalkyl, COaryl;

ein C₃-C₆ substituiertes Alkynyl (gegebenenfalls substituiert mit H, F, Br, Cl, CN, CO₂alkyl, COalkyl, COaryl;

R₁ und R₂ sind gemeinsam -CH=CH-CH=CH-, -O(CH₂)_nO (n = 1 bis 3), -CH=CHA₁- (A₁ = NH, O oder S), -CH₂CH₂A₁- oder -CH=CH-NH-;

R₃ hat dieselbe Bedeutung wie R₁, insbesondere OH und OCH₃;

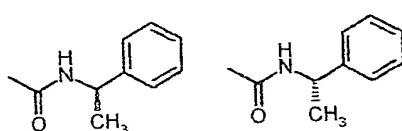
R₂ und R₃ können gemeinsam sein, -A₂(CH₂)_nA₂- (, worin n 1 bis 3 ist und A₂ NH, O, S oder eine Kombination derselben ist;

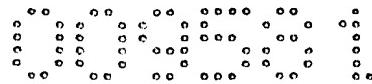
R₄ und R₅ sind entweder beide Wasserstoff, oder eine Kombination von Wasserstoff und (ar)alkyl, (Ar)alkenyl, (Ar)alkynyl mit

OR₆, worin OR₆ Wasserstoff, eine niedrige (C₁-C₁₀, gegebenenfalls verzweigte oder substituierte) Alkylgruppe, C₃-C₁₀ substituiertes Silyl (beispielsweise Triethylsilyl, Trimethylsilyl, t-butylidimethylsilyl oder Dimethylphenylsilyl), C₂-C₁₀ α-alkoxyalkyl (beispielsweise Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Methoxymethyl, Ethoxymethyl, (2-Methoxypropyl), Ethoxyethyl, Phenoxyethyl oder (1-Phenoxyethyl);

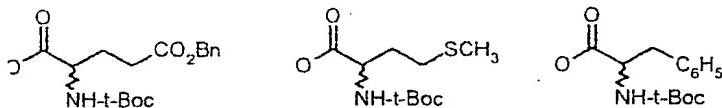
O-CS-NHR₆ (Thiourethane)

O-CO-NHR₇ mit der nachstehenden Bedeutung:





$O-CO-NR_6$, worin R_6 die oben genannte Bedeutung hat, insbesondere Ester mit den Substitutionsmustern von Aminoaziden (oder Enantiomeren derselben), wie



NR_7R_7 , worin die beiden Substituenten R_7 gleich oder verschieden sind und bedeuten Wasserstoff, eine niedrige (C_1-C_4) gegebenenfalls verzweigte Alkylgruppe oder die beiden Substituenten R_7 sind (CH_2) $_n$, worin n 3-5 ist;

$NH-COR_6$ (Amid), worin R_6 die oben genannte Bedeutung hat;

$S-R_6$, worin R_6 Wasserstoff oder eine niedrige (C_1-C_{10}), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)alkylgruppe ist;

SO_nR_8 , worin n 0, 1 oder 2 ist, worin R_8 ein (C_1-C_{10}), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)alkylgruppe ist;

für den Fall, daß R_4 Wasserstoff ist, kann R_5 OH, CN, CO_2 -alkyl, $CONR_aR_b$ sein, worin R_a Wasserstoff, eine niedrige (C_1-C_6), gegebenenfalls verzweigte, oder substituierte Alkylgruppe und R_b Wasserstoff, eine niedrige (C_1-C_6), gegebenenfalls verzweigte, oder substituierte Alkylgruppe, oder R_a+R_b sind gemeinsam (CH_2) $_n$, worin n 2-6 bedeutet, oder $(CH_2)_nE(CH_2)_n$, worin E NH, N-alkyl, O, oder S und n 0-5 ist, Aryl (Phenyl oder Naphthyl), 6-Π Heterozyklen, wie beispielsweise Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und substituierte Varianten derselben), Imidazolinyl, Thiazolinyl, Oxazolinyl;

für den Fall, daß R_5 nicht Wasserstoff ist, kann R_4 auch OH sein.

R_4 und R_5 könnten Carbonyl (=O), Hydrazon (=N-NH- R_9 , =N-NR $_9R_{10}$), Oxim (=N-OR $_{10}$), worin R_9 Wasserstoff, eine niedrige (C_1-C_6), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)alkyl- oder (Ar)alkylcarbonyl-, (Ar)alkylcarbonyloxygruppe oder eine Sulfonsäuregruppe, wie Tosyl oder Mesyl ist und R_{10} ist Wasserstoff, eine niedrige (C_1-C_6), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)alkyl- oder (Ar)alkylcarbonylgruppe, eine Sulfonsäuregruppe, wie eine Tosyl- oder Mesylgruppe ist. R_4 und R_5 können auch Substituenten der Art



sein, worin Y_1 , Y_2 , O, S, NH oder $N-R_9$ (überschüssige Valenz sind in jedem Fall Wasserstoff) ist, oder für den Fall, daß Y_1 NH und Y_2 NR $_9$ ist, können R_4 und R_5 durch (CH_2) $_n$ (n = 2, 3 oder 4) verbunden sein.

G_1 : $-(CH_2)_x$, worin x 1 oder 2 ist;

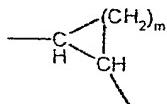
G_2 : $-(CH_2)_y$, worin y 0 bis 2 ist;

G_3 : $-(CH_2)_z$, worin z 0 bis 3 ist, Carbonyl oder Thiocarbonyl ist, mit der Maßgabe, daß $x+y+z$ gemeinsam wenigstens 2 und höchstens 4 sind;

G_4 und G_5 können gemeinsam oder getrennt auch bedeuten:

$-C(R_{11}R_{12})-$, worin R_{11} und R_{12} Wasserstoff, OH eine niedrige, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)alkyl-, aryl, (Ar)alkyloxy- oder aryloxygruppe oder gemeinsam eine Alkylspirogruppe e (C_3-C_7 -Spiroring) bedeuten können;

oder G_1 und G_2 bedeuten gemeinsam



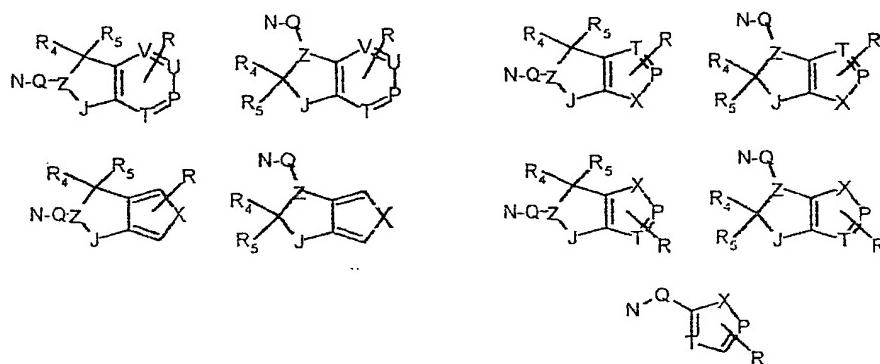
worin m 1 bis 7 ist.

W kann die folgenden Bedeutungen haben:

$\text{CR}_{13}\text{R}_{14}$, worin R_{13} Wasserstoff und $\text{R}_{14} = (\text{CH}_2)_n \text{NR}_7\text{R}_7$, worin n 0 bis 2 ist und R_7 , wie oben definiert ist, oder R_7+R_8 sind $(\text{CH}_2)_n$, worin n 3 bis 5 ist, wobei die Substituenten R_{13} und R_{14} vertauscht sein können.

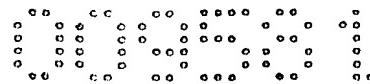
N-Phenyl (gegebenenfalls substituiert mit Fluor, Brom, Chlor, $(\text{C}_1-\text{C}_4)alkyl, CO_2 alkyl, CN, CONH_2 , oder Alkoxy), N-(2 oder 3)-thienyl, oder N-(2 oder 3)furyl.$

Einer der nachstehend wiedergegebenen Substituenten.

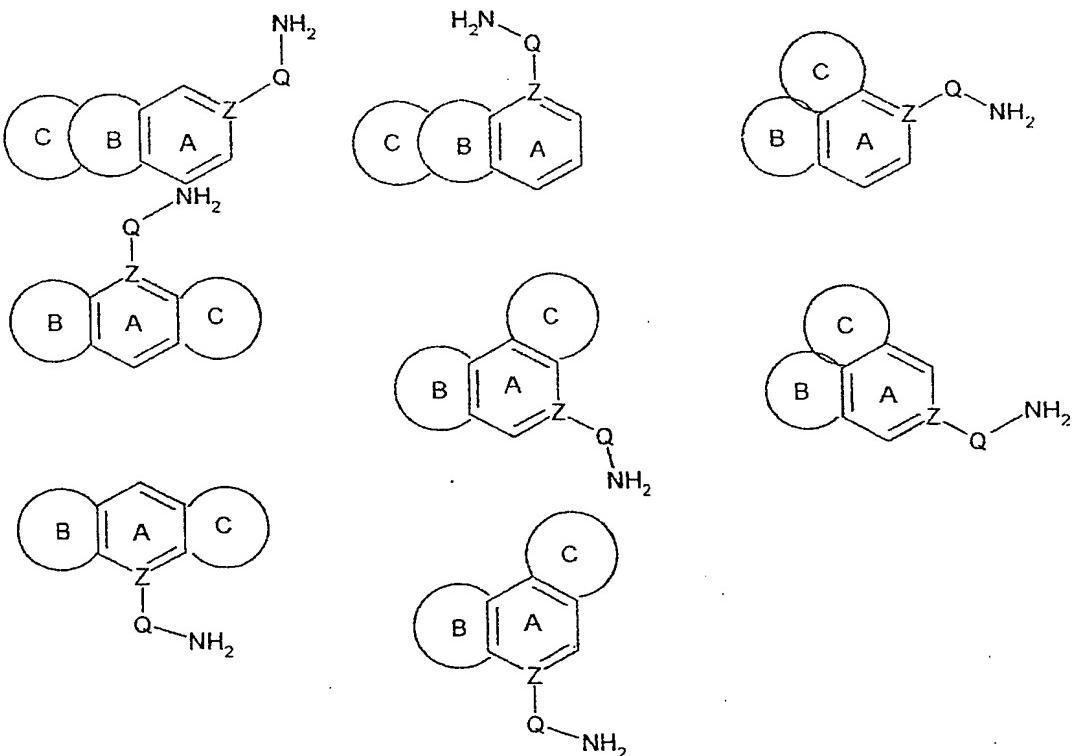


In diesen bedeutet:

Y keine Bindung oder $(\text{CH}_2)_n$, worin n 0 bis 3 ist, Carbonyl, Thiocarbonyl, O oder S, Q bedeutet $(\text{CH}_2)_n$, M^* $(\text{CH}_2)_n$, worin n 0 bis 4 und m o bis 4 bedeuten. M^* bedeutet Alkyl, Alkenyl, disubstituiertes Phenyl, disubstituiertes Thiophen, disubstituiertes Furan, disubstituiertes Pyrazin, disubstituiertes Pyridazin, oder ein Peptidspacer L, wobei L ist Tetrazyklus, P = CH oder N, T = CH oder N, U = CH oder N, V = CH oder N, X = NR_6 , O oder S Z = CH oder N.



- 4 -



Einer der nachstehend genannten tricyklischen Substituenten (Tr), worin Tr ein tricyklisches Ringsystem ist, einschließend wenigstens einen heterocyclischen Ring als Ringbestandteil und eine Bindungsstelle an einem Kohlenstoffatom eines anilierten Benzolringes derselben, wobei Tr gegebenenfalls wenigstens einfach substituiert ist, worin der Ring A ein gegebenenfalls substituierter Benzolring und einer der Ringe B und C ein gegebenenfalls substituierter heterocyclischer Ring ist und der andere ein substituierter 4-14-gliedriger, vorzugsweise 5-7-gliedriger Ring ist, der wenigstens ein Heteroatom im Ring enthält, wobei der Benzolring gegebenenfalls wenigstens einmal weiter substituiert ist, wobei diese Substituenten Halogen, wie Fluor und Chlor, Halogen C₁-C₃-Alkylgruppen, wie trifluormethyl-, C₁-C₃-Alkylgruppen, wie Methyl, C₁-C₃-Alkoxygruppen, wie Methoxy- und Hydroxygruppen, wobei Halogene, wie Fluor bevorzugt sind.

Der gegebenenfalls substituierte heterocyclische Ring B oder C ist beispielsweise ein 4-14-gliedrig er Ring, vorzugsweise ein 5-7-gliedriger Ring, wobei das wenigstens eine Heteroatom des heterocyclischen Ringes (1-3 Heteroatome), Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel, sein können. Insbesondere sind die Ringe B oder C Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Imidazol, Furan, Thiophen, Pyrrolidin, Piperidin, Hexamethylenimin, Tetrahydrofuran, Piperazin, Morphin und Thiomorpholin, wobei 5-7-gliedrige nichtaromatische Ringe ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome haben können. Beispiele für diese Ringe sind Pyrrolidin, Piperidin, Hexamethylenimin, Tetrahydrofuran, Piperazin, Morphin, Thiomorpholin.

Der Ring B kann auch ein nichtaromatischer heterocyclischer Ring enthaltend 1-3 Herteroatome, wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel und nichtaromatische heterocyclische Ringe mit einem Stickstoffatom und einem weiteren Heteroatom, das Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ist, sein.

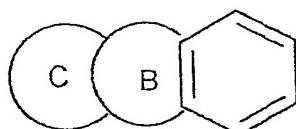
5-8-gliedrige Ringe B oder C sind 5-8-gliedrige heterocyclische Ringe, oder Kohlenstoffringe, die wenigstens einfach substituiert sind. Diese 5-8-gliedrigen Ringe können sein Benzol oder ein gesättigter oder ungesättigter Ring, beispielsweise Benzol, Cyclopentan, Cyclopenten, Cyclohexan, Cyclohexen, Cyclo-



- 5 -

exadien, Cycloheptan, Cyclohepten und Cycloheptadien.

Ringe B oder C mit mehreren Heteroatomen, z.B. 1-3 Heteroatome ausgewählt von Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel usw. können, wenn der Ring B oder C ein heterocyclischer Ring ist, aromatisch sein oder nicht. Aromatische, heterocyclische Ringe sind beispielsweise Pyridin, Furan, Thiophen. Bevorzugte nichtaromatische, heterocyclische Ringe sind die oben angegebenen Beispiele für die Ringe B oder C. Demnach kann ein tricyclischer, kondensierter Benzolring durch die allgemeine Formel wiedergegeben sein:



Carbazol,

1,2,3,4-4a,9a-Hexahydrocarbazol,

9,10-Dihydroacridin,

1,2,3,4-Tetrahydroacridin,

10,11-Dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin,

5,6,11,12-Tetrahydronaphthalen-1,2-diazocin,

6,11-Dihydro-5H-dibenz[b,e]azepin,

6,7-Dihydro-5H-dibenz[c,e]azepin,

5,6,11,12-Tetrahydronaphthalen-1,2-diazocin,

Dibenzofuran,

9H-Xanthen,

1-O-11-Dihydrobenz[b,f]oxepin,

6,11-Dihydrobenz[b,e]oxepin,

6,7-Dihydro-5H-dibenz[b,g]oxacin,

Dibenzothiophen,

9H-Thioxanthen,

10,11-Dihydronaphthalen-1,2-dithiepin,

6,11-Dihydronaphthalen-1,2-dithiepin,

6,7-Dihydro-5H-dibenz[b,g]thiocin,

10H-Phenothiazin,

10H-Phenoxyazin,

5,10-Dihydrophenazin,

10,11-Dihydronaphthalen-1,2-dithiazepin,

2,3,5,6,11,11a-Hexahydro-1H-pyrrolo[2,1-b][3]benzazepin,

1-O,11-Dihydro-5H-dibenz[b,e][1,4]diazepin,

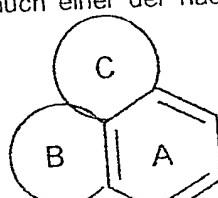
5,11-Dihydronaphthalen-1,2-dioxazepin,

5,11-Dihydronaphthalen-1,2-dithiazepin,

10,11-Dihydro-5H-dibenz[b,e][1,4]diazepin,

1,2,3,3a,8,8a-Hexahydropyrrolo[2,3b]indol.

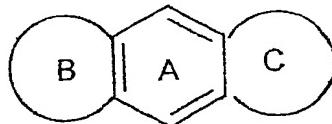
Der tricyclische, kondensierte Benzolring kann auch einer der nachstehend angegebenen allgemeinen Formeln sein und beispielsweise bedeuten:





1H,3H-Naphth[1,8-cd][1,2]oxazin,
Naphth[1,8-de]-1,3-oxazin,
Naphth[1,8-de]-1,2,-oxazin,
1,2,2a,3,4,5-Hexahydrobenz[cd]indol,
2,3,3a,4,5,6-Hexahydro-1H-benzo[de]chinolin,
4H-Pyrrolo[3,2,1ij]chinolin,
1,2,5,6-Tetrahydro-4H-pyrrolo[3,2,1ij]chinolin,
5,6-Dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1ij]chinolin,
1H,5H-Benzo[ij]chinolizin,
2,3,6,7-Tetrahydro-1H,5H-benzo[ij]chinolizin,
Azepino[3,2,1hi]indol,
1,2,4,5,6,7-Hexahydroazepino[3,2,1-hi]indol,
1H-Pyrido[3,2,1-jk][1]benzazepin,
5,6,7,8-Tetrahydro-1H-pyrido[3,2,1-jk][1]benzazepin,
12,5,6,7,8-Hexahydro-5H-pyrido[3,2,1-jk][1]benzazepin,
2,3-Dihydro-1H-benz[de]isochinolin,
1,2,3,4,4a,5,6,7-Octahydronaphth[1,8-bc]azepin oder
2,3,5,6,7,8-hexahydro-1H-pyrido[3,2,1-jk][1]benzazepin.

Das tricyclische, kondensierte Benzolringssystem kann auch durch die allgemeine Formel



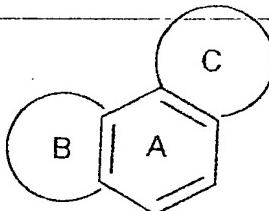
wiedergegeben werden. Beispiele für diese Verbindungen sind

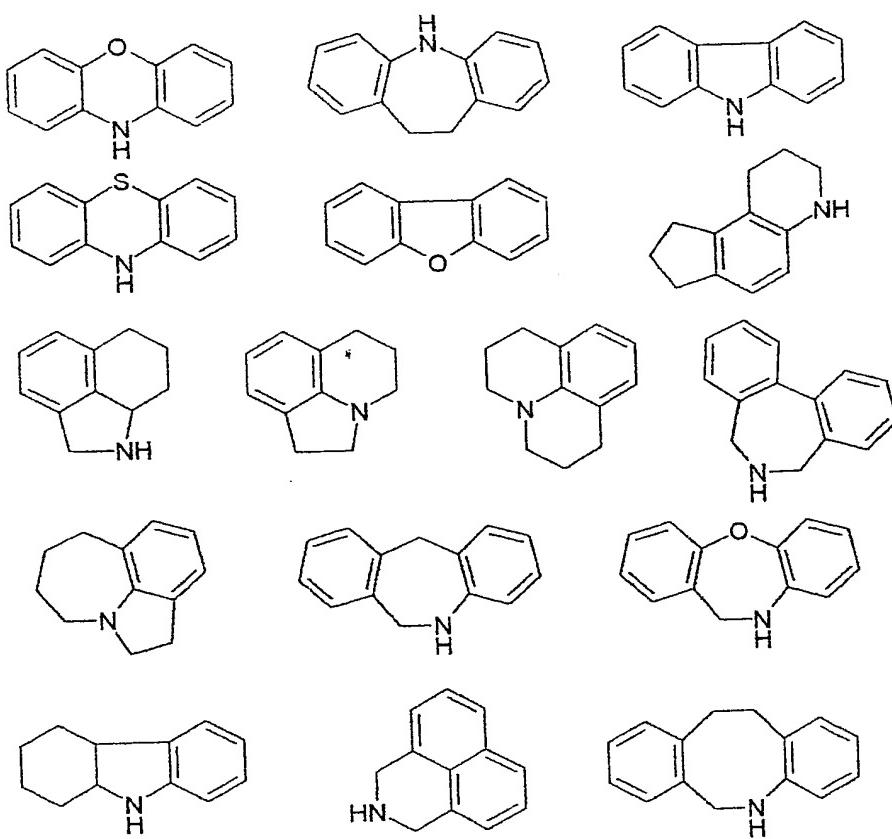
1,2,3,5,6,7-Hexahydrobenzo[1,2-b:4,5b']dipyrrol,
1,2,3,5,6,7-Hexahydrocyclopent[f]indol,
1,2,3,6,7,8-Hexahydrocyclobent[e]indol oder
2,3,4,7,8-Hexahydro-1H-cyclopenta[f]chinolin.

Das tricyclische, kondensierte Benzolringssystem kann auch durch die allgemeine Formel wiedergegeben werden. Beispiele hiefür sind

1,2,3,6,7,8-Hexahydrocyclopent[e]indol oder
2,3,4,7,8,9-Hexahydro-1H-cyclopenta[f]chinolin.

Weitere Beispiele für das tricyclische, kondensierte Benzolringssystem sind die folgenden in den Formelbildern wiedergegebenen Beispiele.

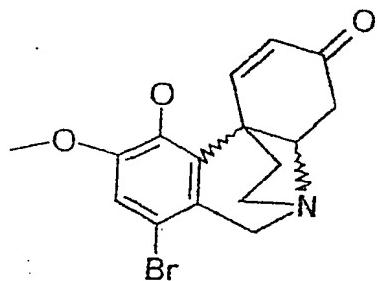




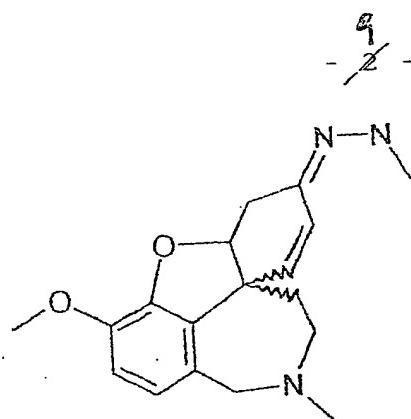
8

Unter den erfindungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere die nachstehend genannten Verbindungen in Betracht gezogen:

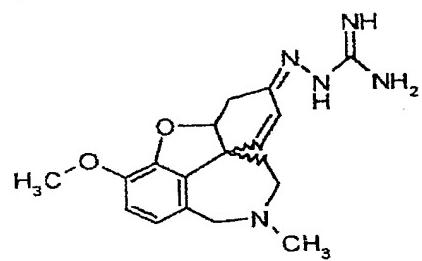
-SPH-1041:



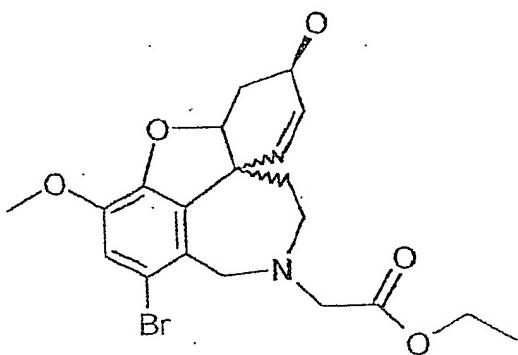
-SPH-1055:



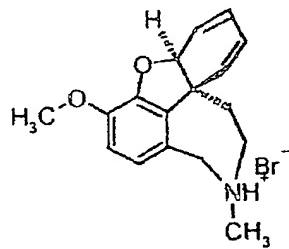
-SPH-1079:



-SPH-1080:

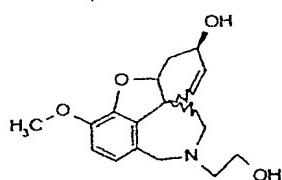


-SPH-1092:

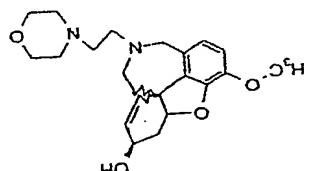


10
-

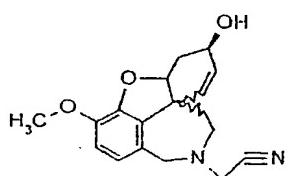
-SPH-1096:



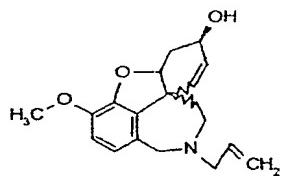
-SPH-1098:



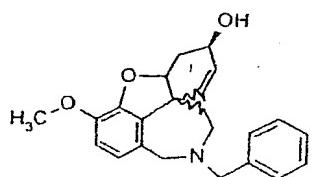
-SPH-1099:



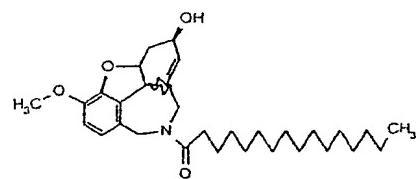
-SPH-1102:

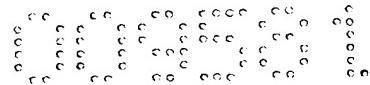


-SPH-1103:



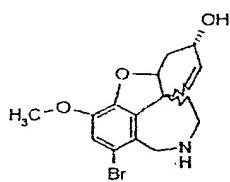
-SPH-1104:



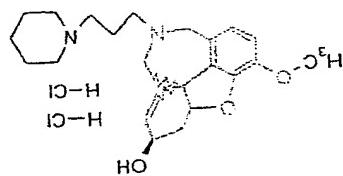


- AA -

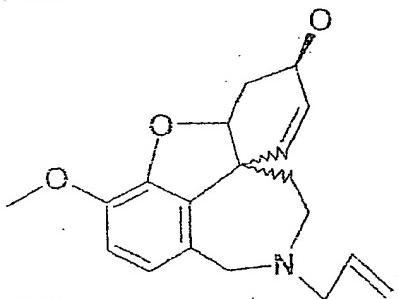
-SPH-1105:



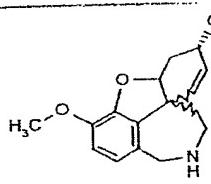
-SPH-1107:



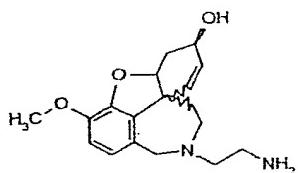
-SPH-1108:



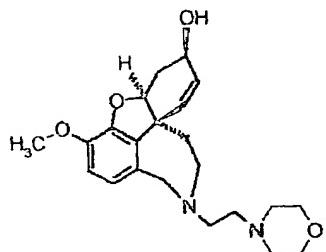
-SPH-1111:



-SPH-1116:



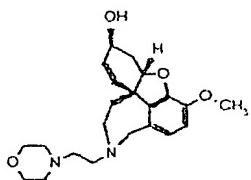
-SPH-1117:



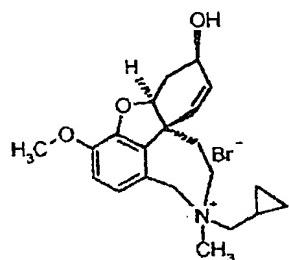
00000000

12
- 8 -

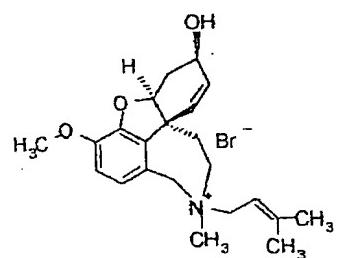
-SPH-1118:



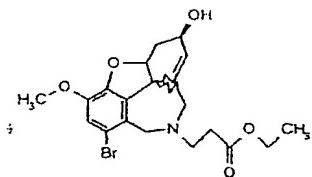
-SPH-1146:



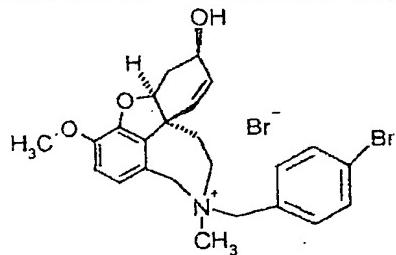
-SPH-1149:

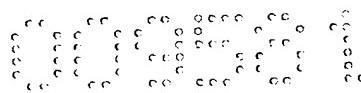


-SPH-1162:



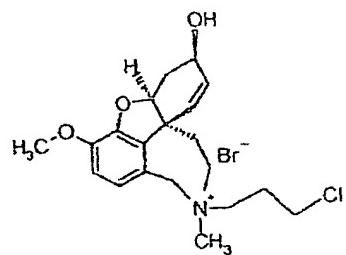
-SPH-1184:



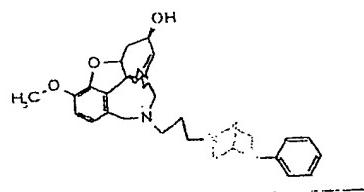


13
- 8 -

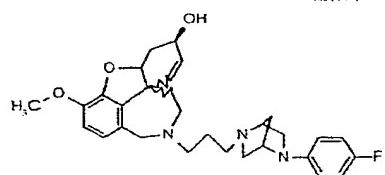
-SPH-1191:



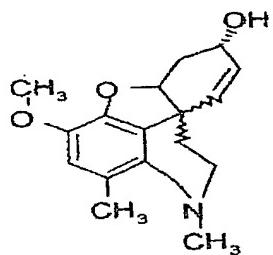
-SPH-1195:



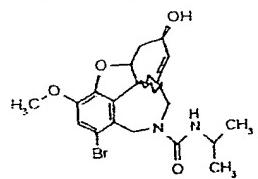
-SPH-1196:



-SPH-1204:



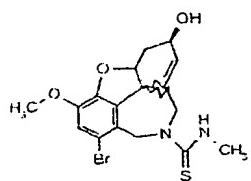
-SPH-1208:



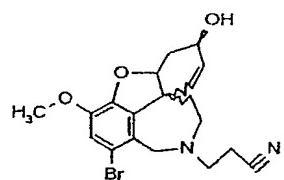
009681

-14-

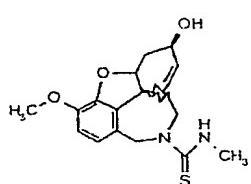
-SPH-1209:



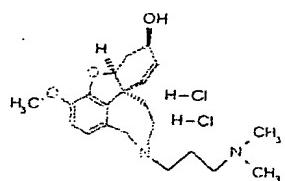
-SPH-1210:



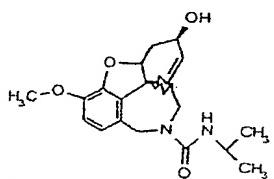
-SPH-1211:



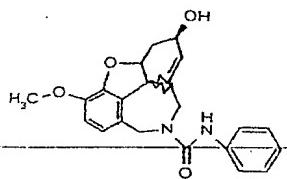
-SPH-1213:



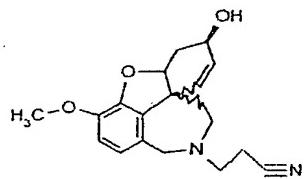
-SPH-1214:



-SPH-1215:

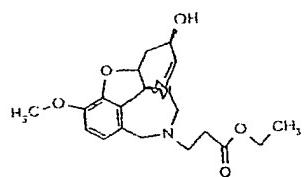


-SPH-1216:

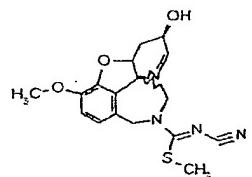


15
- 8 -

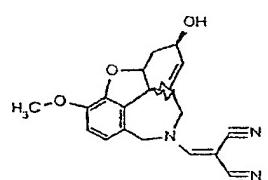
-SPH-1217:



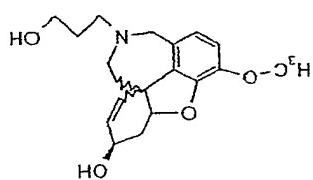
-SPH-1218:



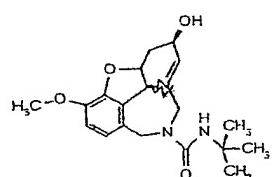
-SPH-1219:



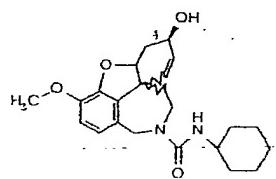
-SPH-1220:

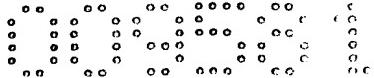


-SPH-1221:



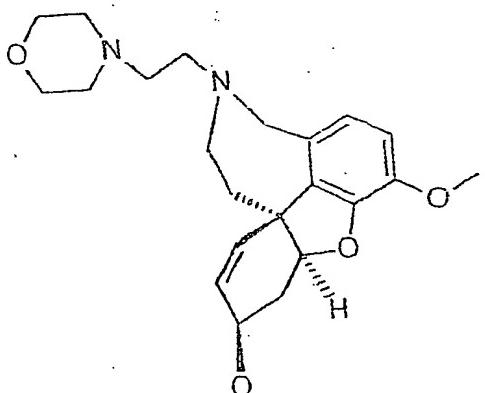
-SPH-1222:



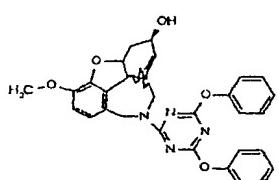


- 16 -
- 9 -

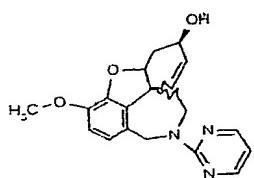
-SPH-1227:



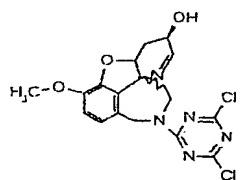
-SPH-1228:



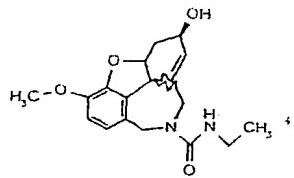
-SPH-1229:



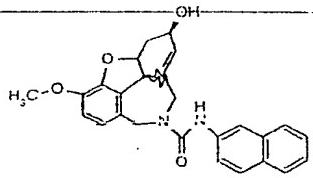
-SPH-1230:

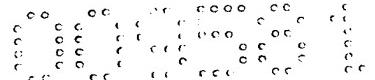


-SPH-1231:

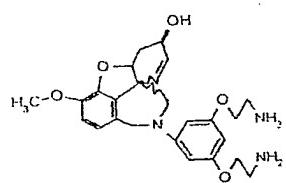


-SPH-1232:

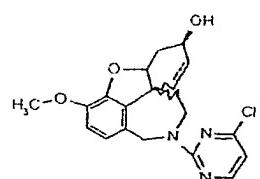




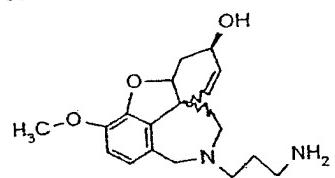
-SPH-1233:



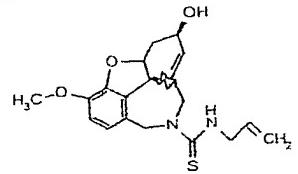
-SPH-1234:



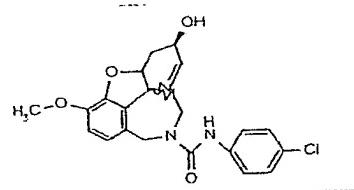
-SPH-1235:



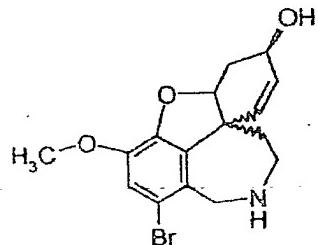
-SPH-1236:



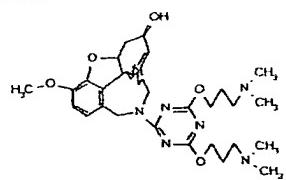
-SPH-1237:



-SPH-1241:

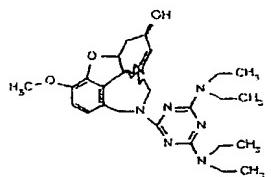


-SPH-1242:

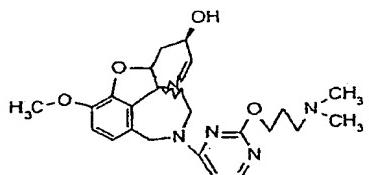


- 18 -

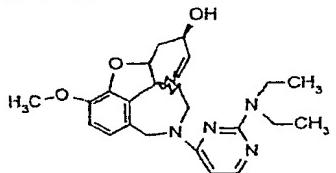
-SPH-1243:



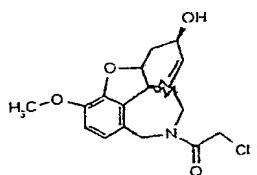
-SPH-1244:



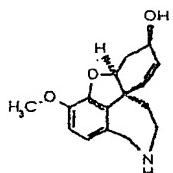
-SPH-1245:



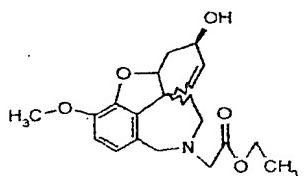
-SPH-1246:



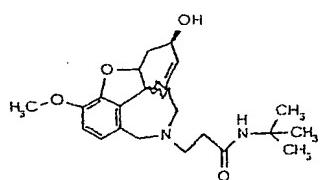
-SPH-1247:



-SPH-1248:



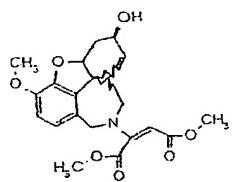
-SPH-1249:



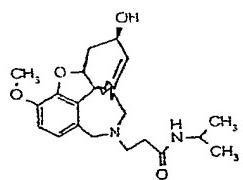


- 19 -
- 20 -

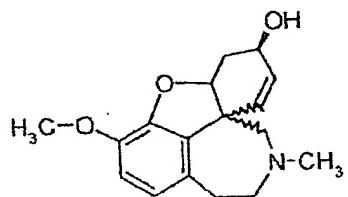
-SPH-1259:



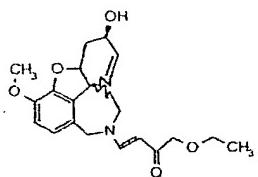
-SPH-1262:



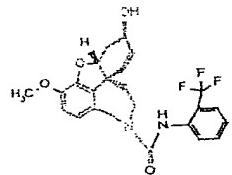
-SPH-1263:



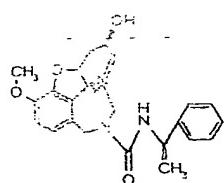
-SPH-1264:

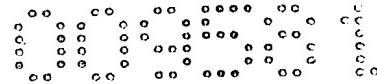


-SPH-1266:



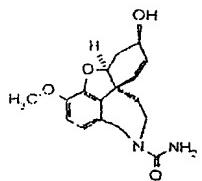
-SPH-1267:



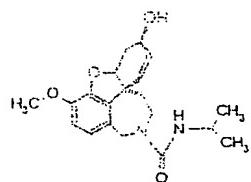


- ~~13~~ -
20

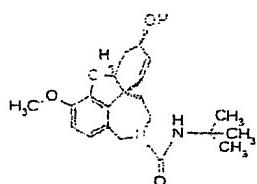
-SPH-1268:



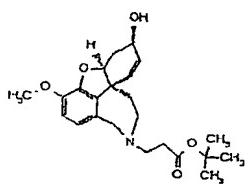
-SPH-1269:



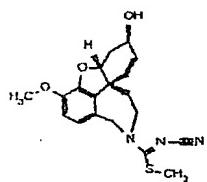
-SPH-1270:



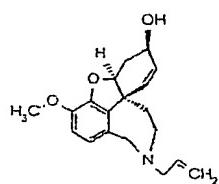
-SPH-1271:



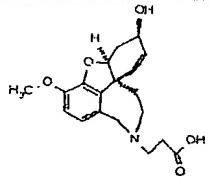
-SPH-1272:



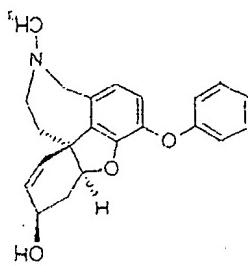
-SPH-1274:

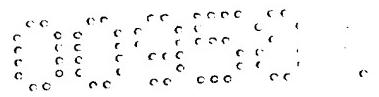


-SPH-1276:

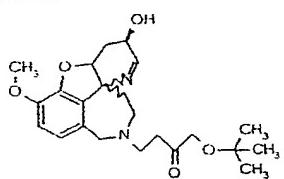


- SPH-1273:

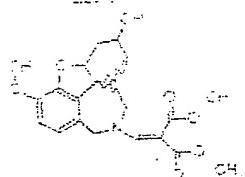




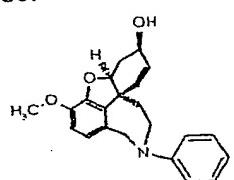
-SPH-1277:



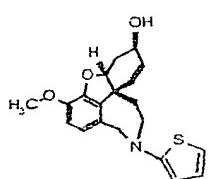
-SPH-1278:



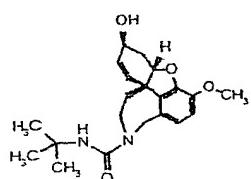
-SPH-1280:



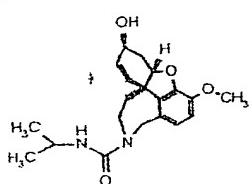
-SPH-1282:



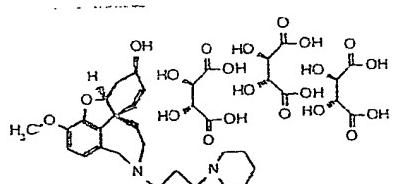
-SPH-1283:



-SPH-1284:



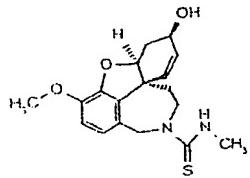
-SPH-1286:



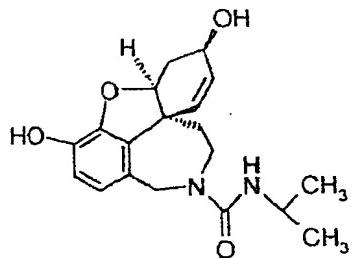
20085

- 27 -
- 25 -

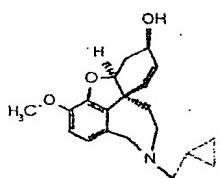
-SPH-1287:



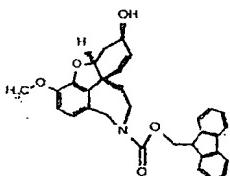
-SPH-1288:



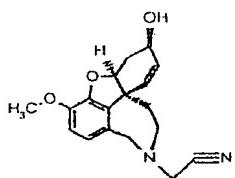
-SPH-1289:



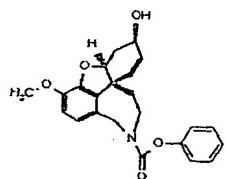
-SPH-1292:

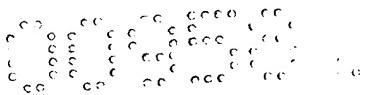


-SPH-1295:

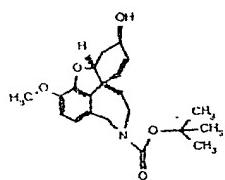


-SPH-1296:

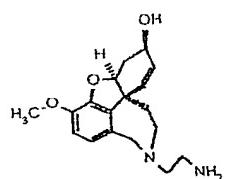




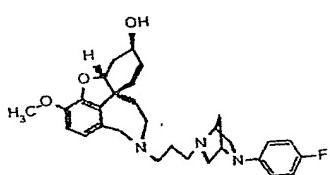
-SPH-1302:



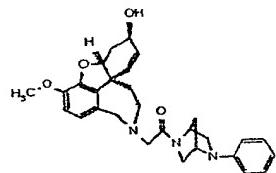
-SPH-1311:



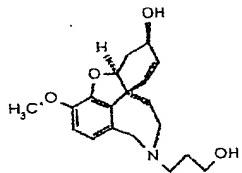
-SPH-1312:



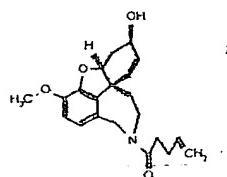
-SPH-1314:



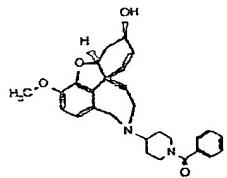
-SPH-1315:



-SPH-1326:



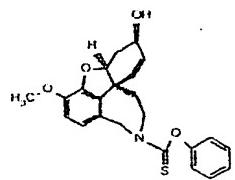
-SPH-1327:



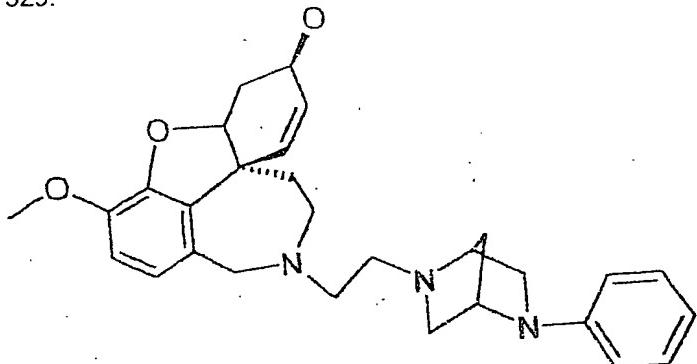
0000000000000000

- 24 -
- 27 -

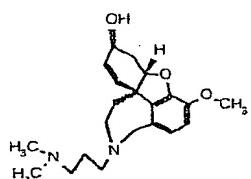
-SPH-1328:



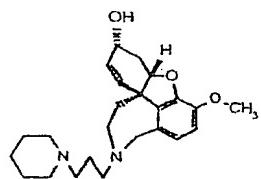
-SPH-1329:



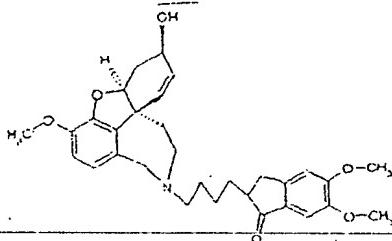
-SPH-1330:



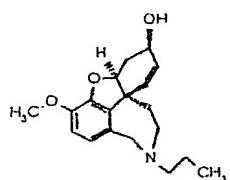
SPH-1333:



-SPH-1335:



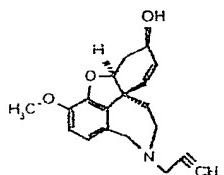
-SPH-1339:



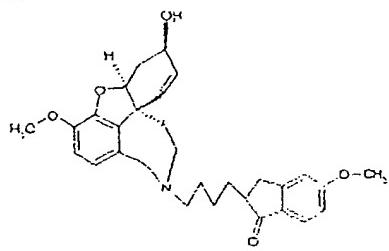


- 25 -
- 26 -

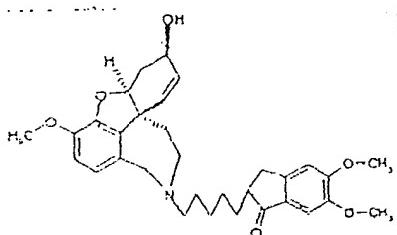
-SPH-1340:



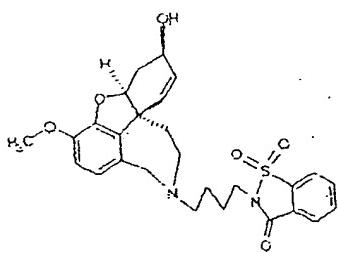
-SPH-1357:



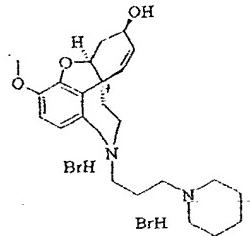
-SPH-1359:



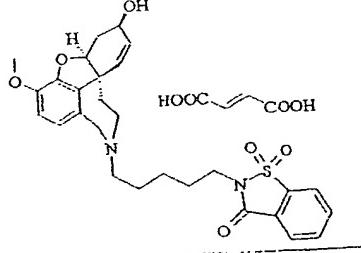
-SPH-1369:



-SPH-1371:

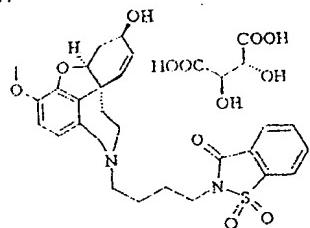


-SPH-1372:

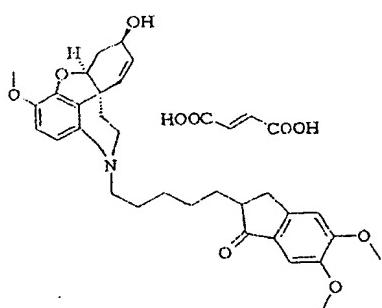


26
25

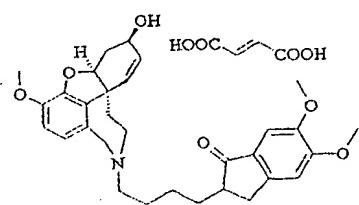
-SPH-1374:



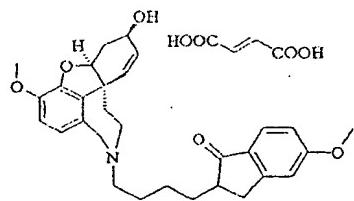
-SPH-1375:



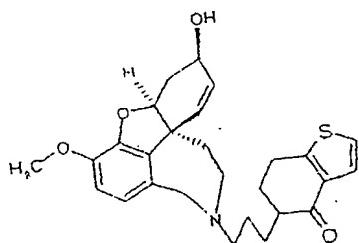
-SPH-1376:



-SPH-1377:



-SPH-xxxx:



Die erfindungsgemäßen Verbindungen können unter sinngemäßer Anwendung der in der WO 96/12692 und in der WO 97/40049 beschriebenen Verfahren und Arbeitsweisen zum Herstellen von Galanthamin und Galanthamin-Derivaten synthetisiert werden.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung, sowie von pharmazeutisch annehmbaren Säureadditions-salzen derselben können als Wirkstoffe in Arzneimitteln beispielsweise zum Behandeln von Erkrankungen mit apoptotischer Komponente verwendet werden.

Neurodegenerative Erkrankungen des menschlichen Nervensystems gehören zu denjenigen Syndromen, für die derzeit keine oder nur ungenügende ursächliche Behandlungsmethoden zur Verfügung

stehen. Unter den neurologischen Krankheiten dieser Art mit chronischem Verlauf werden in erster Linie die folgenden verstanden:

- Primär degenerative Demenzen (vor allem die Alzheimer'sche Krankheit),
- Zerebrale und spinale Lähmungen (amyotrophe laterale Sklerose, multiple Sklerose),
- Zentral bedingte Bewegungsstörungen (Parkinson'sche und Huntington'sche Krankheit) und Erkrankungen des epileptischen Formenkreises.

Neurodegeneration spielt jedoch auch im unmittelbaren Gefolge neurologischer Akutfälle eine Rolle, unter denen in erster Linie die folgenden zu nennen sind:

- Ischämischer Schlaganfall (Verschluß einer das Gehirn versorgenden Arterie),
- Haemorrhagischer Schlaganfall (innere Hirnblutung),
- Schädel-Hirn – Trauma und

Hirnschäden nach Herzversagen bzw. Atemstillstand (Hypoxie/Anoxie).

Die Verbindungen der Erfindung sowie pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze derselben können Wirkstoffe von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Prozessen dienen, wobei insbesondere nicht vorrangig auf eine Verbesserung der akuten Symptomatik, sondern auf eine Verlangsamung der damit verbundenen Prozesse abgezielt wird.

Die Verbindungen der Erfindung können als Wirkstoffe in Arzneimitteln verwendet werden, die wie folgt eingesetzt werden können:

- a) die Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit,
- b) die Behandlung der Parkinson'schen Krankheit,
- c) die Behandlung der Huntingdon'schen Krankheit (Chorea),
- d) die Behandlung der Multiplen Sklerose,
- e) die Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose,
- f) die Behandlung der Epilepsie,
- g) die Behandlung der Folgen des Schlaganfalles,
- h) die Behandlung der Folgen des Schädel-Hirn – Traumas,
- i) die Behandlung und Prophylaxe der Folgen diffusen Sauerstoff- und Nährstoffmangels im Gehirn, wie sie nach Hypoxie, Anoxie, Asphyxie, Herzstillstand, Vergiftungen, sowie bei Komplikationen bei schweren Geburten am Säugling oder bei Narkosen beobachtet werden,
- j) die insbesondere auch prophylaktische Behandlung apoptotischer Degeneration in Neuronen, die durch lokale Radio- oder Chemotherapie von Gehirntumoren geschädigt wurden bzw. werden, und
- k) die Behandlung der bakteriellen Meningitis und
- l) die Behandlung von Erkrankungen mit apoptotischer Komponente.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen oder deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze können Patienten intravenös durch Injektion oder Infusion oder intracerebroventrikulär mittels eines implantierten Behälters verabreicht werden.

Typische Dosierungsrationen bei Verabreichung dieser Wirkstoffe hängen von der Natur der verwendeten Verbindung ab und liegen bei intravenöser Applikation im Bereich von 0,1 bis 2,0 mg pro Tag und Kilogramm Körpergewicht in Abhängigkeit vom physischen Zustand und sonstiger Medikation des Patienten.

Die folgenden spezifischen Formulierungen können Anwendung finden:

Lösung zur parenteralen Verabreichung enthaltend 1 mg Wirkstoff/ml.

Flüssige Formulierung zur intracerebroventrikulären Verabreichung, in einer Konzentration von 1 oder 5

mg Wirkstoff/ml.

Die Erfindung bezieht sich auch auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die in einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff eine therapeutisch wirksame Menge wenigstens einer der erfindungsgemäß vorgeschlagenen Verbindungen enthält.

Die Erfindung erstreckt sich auch auf die Verwendung dieser Verbindungen zum Herstellen von Arzneimitteln und Verfahren zum Herstellen solcher Verbindungen.

Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, die vielfach eine die Cholinesterase hemmende Wirkung zeigen, als therapeutische und/oder prophylaktische Wirkstoffe für die senile Demenz, die Alzheimer-Krankheit, usw. geeignet. Die erfindungsgemäß vorgeschlagenen Verbindungen sind neue tetrazyklische, kondensierte, heterocyclische Verbindungen.

Zusätzlich zu den therapeutischen und/oder prophylaktischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen und Zusammensetzungen auch bei der Diagnose von Krankheitszuständen der eingangs genannten Art verwendet werden.

Nachstehend werden Arbeitsvorschriften und Beispiele zum Herstellen erfindungsgemäßer Verbindungen angegeben.

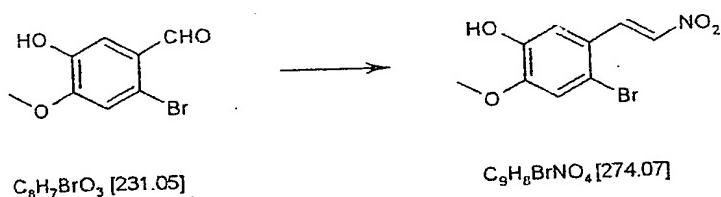
Allgemeine Bemerkungen

„Konzentrieren“ oder „Konzentration“ bezeichnet das Entfernen von Lösungsmitteln unter verminderter Druck mittels eines Rotationsverdampfers.

„MPLC“ bezeichnet eine chromatographische Reinigung an Kieselgel 20-60 im unter Verwendung von Büchi-Chromatographiesäulen, einer Shimadzu LC-8A Pumpe und einem Shimadzu 6AV UV-Detektor.

Beispiel 1 :

Stufe 1: 4-Brom-2-methoxy-5-(2-nitroethyl)-phenol



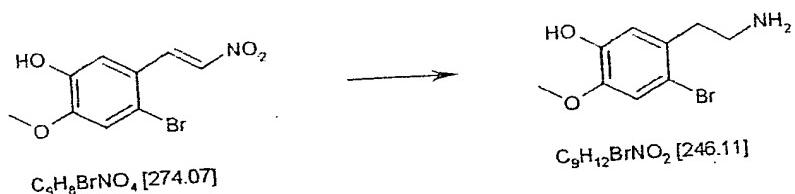
40.0 g (173 mmol) 2-Brom-5-hydroxy-4-methoxybenzaldehyd und 13.3 g (173 mmol) Ammoniumacetat werden in 400 mL Nitromethan 15 Min. auf Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand in etwa 70 mL Methanol digeriert und anschließend abgesaugt. Um eine zweite Fraktion des Produkts zu gewinnen wird die Methanol-Lösung auf ca. 30 mL eingeengt und sodann auf 500 mL Wasser gegossen. Der ausgefallene Feststoff wird abgenutscht, mit ca. 100 mL Wasser gewaschen und gemeinsam mit der ersten Fraktion bei 50°C/50 mbar getrocknet, wodurch insgesamt 43.6 g (92 %-d.-Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 152 - 154°C an 4-Brom-2-methoxy-5-(2-nitroethyl)-phenol erhalten werden.

DC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 9:1$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm): 3.85 (s, 3H, OCH_3); 7.30 (s, 1H, H-6); 7.38 (s, 1H, H-3); 8.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 13.41$ Hz, 1H, $\text{ArCH}=\text{}$); 8.16 (d, $^3J_{\text{HH}} = 13.41$ Hz, 1H, $=\text{CHNO}_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm): 56.3 (q, OCH_3); 114.7 (d, C-6); 116.1 (d, C-3); 116.6 (s, C-2); 121.4 (s, C-1); 136.8 (d, $\text{ArCH}=\text{}$); 137.6 (d, $=\text{CHNO}_2$); 146.5 (s, C-5); 152.2 (s, C-4)

Stufe 2: 4-Brom-2-methoxy-5-(2-aminoethyl)-phenol



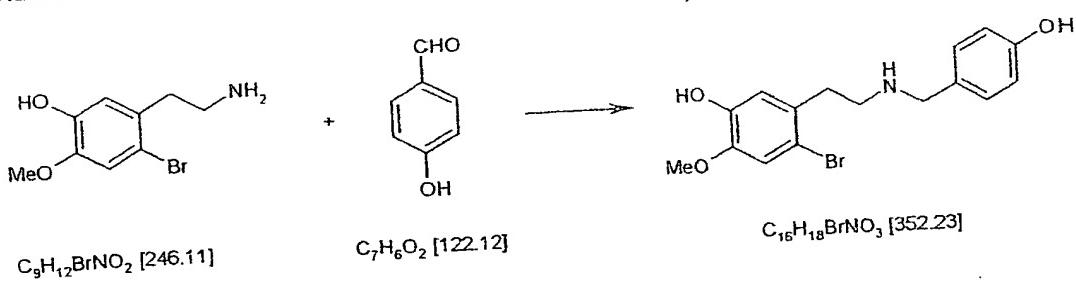
Methode A:

Methode A: Zu 168 mL (148 mmol) einer 0.88 N Lithiumaluminiumhydridlösung in Diethylether werden bei 0°C unter Stickstoff-Atmosphäre 7.2 g (74 mmol) konzentrierte Schwefelsäure zugetropft. 10.0 g (36.5 mmol) 4-Brom-2-methoxy-5-(2-nitroethyl)-phenol werden in einem Liter absolutem Diethylether in der Siedehitze teilweise gelöst und anschließend die überstehende Lösung mit einer Transfernadel und trockenem Stickstoff der Aluminiumhydridlösung bei Raumtemperatur zugegeben. Nach der vollständigen Zugabe werden 700 mL Diethylether aus dem Reaktionsgemisch zum ungelösten 4-Brom-2-methoxy-5-(2-nitroethyl)-phenol in den Vorlagekolben destilliert. Durch Erhitzen auf Rückfluß wird eine gesättigte Lösung hergestellt, die wie oben dem Reaktionsgemisch zugeführt wird. Dieser Vorgang wird bis zur vollständigen Zugabe von 4-Brom-2-methoxy-5-(2-nitroethyl)-phenol wiederholt (drei- bis viermal). Anschließend wird mit Wasser bei 0°C hydrolysiert und die etherische Phase zweimal mit je 300 mL 4N Salzsäure extrahiert. Die saure Lösung wird mit 22.2 g (148 mmol) L-(+)-Weinsäure versetzt, mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingedampft, wodurch 2.20 g (24 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 170 - 172°C an 4-Brom-2-methoxy-5-(2-aminoethyl)-phenol erhalten werden.

Methode B:

Methode B:
Zu einer auf Rückfluß erhitzten Lösung von 15.0 g (394.2 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 1 l absolutem Tetrahydrofuran wird im Laufe von 2 Stdn. unter Stickstoff eine Lösung von 18.0 g (65.7 mmol) 4-Brom-2-methoxy-5-(2-nitroethyl)-phenol in 200 mL absolutem Tetrahydrofuran zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung mit ca. 20 mL Wasser hydrolysiert und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in 500 mL 2 N Salzsäure aufgenommen und mit 500 mL Essigsäure eingedampft. Der Rückstand wird in 500 mL 2 N Salzsäure aufgenommen und mit 500 mL Essigsäure rückgeschüttelt, die vereinigten Phasen mit 70 g (467 mmol) L-(+)-Weinsäure versetzt, mit konzentriertem wäßrigen Ammoniumwolframat versetzt und dreimal mit je 800 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wodurch 9.92 g (61 % d. Th.) farblose Kristalle an 4-Brom-2-methoxy-5-(2-aminoethyl)-phenol vom Schmp. 170 - 172°C erhalten werden.

2-(2-((2S)-2-(4-Bromo-5-(N-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2-aminoethyl)-2-methoxyphenyl)amino)-2-oxoethyl)-2-methoxyphenol



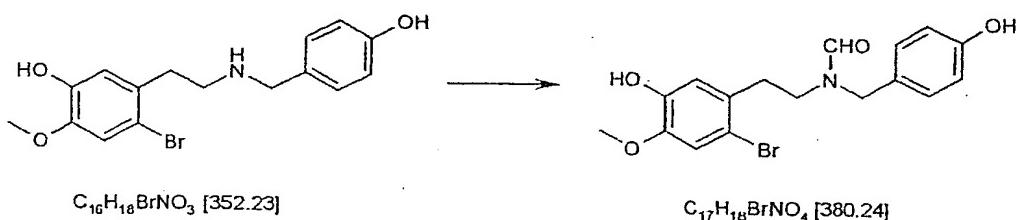
6.4 g (26.0 mmol) 4-Brom-2-methoxy-5-(2-aminoethyl)-phenol und 3.2 g (26.0 mmol) p-Hydroxybenzaldehyd werden in 150 mL absolutem Ethanol 2 Stdn. auf Rückfluß erhitzt. Anschließend werden unter Eiskühlung 5.0 g (132.0 mmol) Natriumborhydrid zugegeben und eine weitere halbe Stunde auf Rückfluß erhitzt, das überschüssige Natriumborhydrid durch Zugabe von etwa 1 mL Eisessig sowie 50 mL Wasser unter Eiskühlung zerstört und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird mit 2 N Salzsäure angesäuert, und mit 50 mL Chloroform gewaschen. Bei der Hydrolyse können sich eventuell größere Feststoffbrocken bilden, welche vor der Extraktion zermahlen werden müssen, da sie große Mengen Produkt einschließen können. Die Waschphase wird mit 30 mL 2 N Salzsäure rückgeschüttelt, die vereinigten wäßrigen Phasen mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 80 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wodurch 8.9 g (97 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 69-72°C an 4-Brom-5-[N-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2-aminoethyl]-2-methoxyphenol erhalten werden.

DC: $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1 + 2\% \text{ NH}_3$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO; δ (ppm)): 2.55 - 2.78 (m, 4H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 3.58 (s, 2H, NHCH_2Ph); 3.73 (s, 3H, OCH_3); 6.60 - 6.76, 7.02 - 7.14 (2^* m, 6H, 2^* Ph)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO; δ (ppm)): 35.2 (t, ArCH_2); 48.7 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 52.2 (t, NHCH_2Ph); 55.9 (q, OCH_3); 111.3 (s, C-4); 114.8 (d, C-3'); 115.9 (d, C-6); 117.3 (d, C-3); 129.1 (d, C-2'); 130.7 (s, C-5); 131.4 (s, C-1'); 146.0 (s, C-2); 146.8 (s, C-1); 156.0 (s, C-4')

Stufe 4: N-[2-(2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethyl]-N-[(4-hydroxyphenyl)methyl]formamid:



8.5 g (24.1 mmol) 4-Brom-5-[N-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2-aminoethyl]-2-methoxyphenol und 10 mL (123.8 mmol) Ameisensäureethylester werden mit 2.5 mL Ameisensäure, 10 mL N,N-Dimethylformamid sowie einer Spatelspitze Dimethylaminopyridin in 150 mL absolutem Dioxan 24 Stdn. auf Rückfluß erhitzt. Gegen Ende der Reaktion klärt sich die anfangs weiße Suspension und die Mischung wird mit 50 mL Wasser versetzt. Das Dioxan wird abdestilliert, der entstandene weiße Niederschlag abgenutscht und mit Wasser gewaschen, wodurch die erste Fraktion Produkt erhalten wird. Das Filtrat wird dreimal mit je 50 mL Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Durch anschließende Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Laufmittel: $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 97:3$) wird eine weitere Fraktion erhalten. Beide Fraktionen werden bei 50°C/50 mbar bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, wodurch insgesamt 6.6 g (72% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 104 – 106°C an N-[2-(2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethyl]-N-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-formamid erhalten werden.

DC: $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$

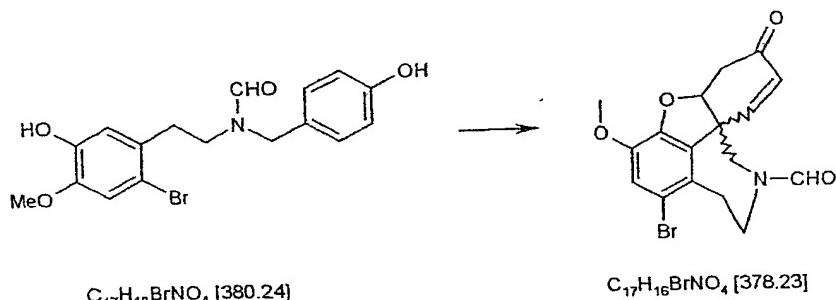
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO; δ (ppm)): 2.56 – 2.78 (m, 2H, ArCH_2); 3.43 – 3.53 (m, 2H, CH_2N); 3.72 (s, 3H, OCH_3); 4.14 (dd, 2H, NCH_2Ph); 6.67 – 6.80, 7.00-7.11 (2^* m, 6H, Ar, Ph); 9.30, 9.48 (2^* s, 1H, CHO)

3A
- 24 -

¹³C-NMR (DMSO; δ (ppm)):

32.6, 34.2 (2* t, ArCH₂); 41.5, 44.3 (2* t, CH₂N); 46.1, 50.4 (2* t, NCH₂Ph); 56.1 (q, OCH₃); 111.4, 111.6 (2* s, C-4); 115.1, 115.2 (2* d, C-6); 115.6, 115.7 (2* d, C-3'); 117.7, 118.0 (2* d, C-3); 126.8, 127.0 (2* s, C-5); 129.4 (d, C-2'); 130.0 (s, C-1'); 146.5, 146.6 (2* s, C-2); 147.5, 147.6 (2* s, C-1); 157.1, 157.5 (2* s, C-4'); 162.7, 163.0 (2* d, CHO)

Stufe 5: (4aα,8aα)-4a,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-6-oxo-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-10-carboxaldehyd:



Eine Mischung von 13 g (39.5 mmol) Kaliumhexacyanoferrat(III), 300 mL Chloroform und 50 mL wäßrige 10 %ige Kaliumcarbonatlösung wird auf 60°C erwärmt, unter heftigem Rühren mit 3 g (7.9 mmol) N-[2-(2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethyl]-N-[(4-hydroxyphenyl)methyl]formamid versetzt und anschließend weitere 10 Minuten heftig mechanisch gerührt. Danach wird der entstandene braune Feststoff über Hyflo abfiltriert, dreimal mit je 30 mL Chloroform nachgewaschen und fest abgepreßt. Das Filtrat wird sodann mit etwa 150 mL Wasser gewaschen, die Waschphase mit 150 mL Chloroform rückgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Durch Reinigung über Säulenchromatographie (15 g Kieselgel, Laufmittel: $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 97:3$) werden 580 mg (19 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 218-220°C erhalten.

DC: $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$

¹H-NMR (CDCl_3 ; δ (ppm)): 2.58-4.27 (m, 8H, H-5/5'/9/9'/11/11'/12/12'); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 4.85 (dd, 1H, H-4a); 6.09 (dd, 1H, H-8); 6.53 (dd, 1H, H-7); 7.01 (s, 1H, H-2); 8.10, 8.30 (2* s, 1H, CHO Konf. A/B)

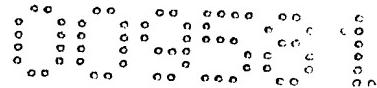
¹³C-NMR (CDCl_3 ; δ (ppm)): 33.4, 35.3 (2*t, C-9 Konf. A/B); 37.2, 37.4 (2*t, C-5 Konf. A/B); 43.7 (t, C-11); 48.7, 49.0 (2*t, C-12 Konf. A/B); 50.9, 51.4 (2*s, C-8a Konf. A/B); 56.2 (q, OCH₃); 83.8, 84.3 (2*s, C-4a Konf. A/B); 115.3, 115.7 (2*s, C-1 Konf. A/B); 116.8, 117.0 (2*d, C-8 Konf. A/B); 127.6, 128.9 (2*s, C-12a Konf. A/B); 128.0, 128.8 (2*d, C-7 Konf. A/B); 129.8, 130.8 (2*s, C-12b Konf. A/B); 141.5, 141.7 (2*d, C-2 Konf. A/B); 143.8, 144.0 (2*s, C-3a Konf. A/B); 146.8 (s, C-3); 161.7, 162.3 (2*d, CHO); 193.0, 193.4 (2*s, C-6)

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4$ (JOS 1526) 378.23 g/mol

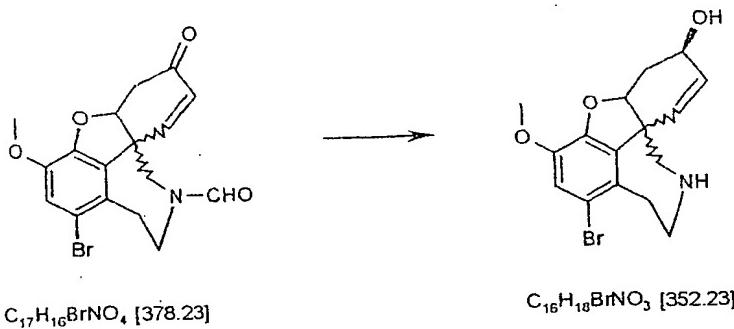
ber.: C 53.99 H 4.26 N 3.70

gef.: C 53.70 H 4.47 N 3.41

Stufe 6: (4aα,8aα)-4a,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol:



32
- 25 -



Zu einer Lösung von 500 mg (1.32 mmol) (4a α ,8a α)-4a,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-6-oxo-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-10-carboxaldehyd in 12 mL absolutem Tetrahydrofuran werden bei -12°C unter Stickstoff 4 mL (4.00 mmol) 1 N L-Selectrid-Lösung zugetropft und das Reaktionsgemisch anschließend eine Stunde bei -10°C gerührt. Danach wird mit 3 mL Methanol hydrolysiert, die Lösung zur Trockene eingedampft, in 50 mL 2 N Salzsäure aufgenommen und eine weitere Stunde heftig gerührt. Die wäßrige Lösung wird mit 50 mL Essigsäureethylester gewaschen, die Waschphase mit 20 mL 2 N Salzsäure rückgeschüttelt, die vereinigten wäßrigen Phasen mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 50 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wodurch 380 mg (82 % d. Th.) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 132 - 136°C an (4a α ,8a α)-4a,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol erhalten werden.

DC: $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$

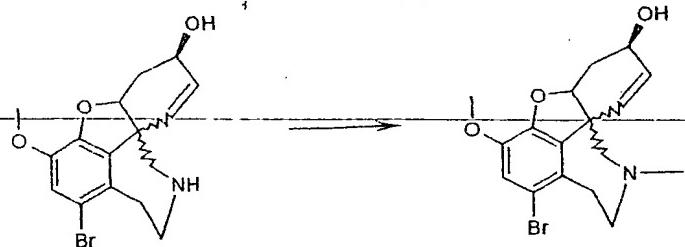
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)):

1.87 (ddd, 1H, H-5); 2.62 (ddd, 1H, H-5'); 2.68 (ddd, 1H, H-11); 2.78 (d, 1H, H-9, $^2J_{9/9'}=12.6$ Hz); 2.85 (ddd, 1H, H-11'); 2.98 (d, 1H, H-9', $^2J_{9/9'}=12.6$ Hz); 3.30 (ddd, 1H, H-12); 3.37 (ddd, 1H, H-12'); 3.80 (s, 3H, OCH_3); 4.08 (ddd, 1H, H-6); 4.50 (dd, 1H, H-4a); 6.08 (dd, 1H, H-8, $^3J_{7/8}=10.2$ Hz); 6.15 (d, 1H, H-7, $^3J_{7/8}=10.2$ Hz); 6.96 (s, 1H, H-2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; δ (ppm)):

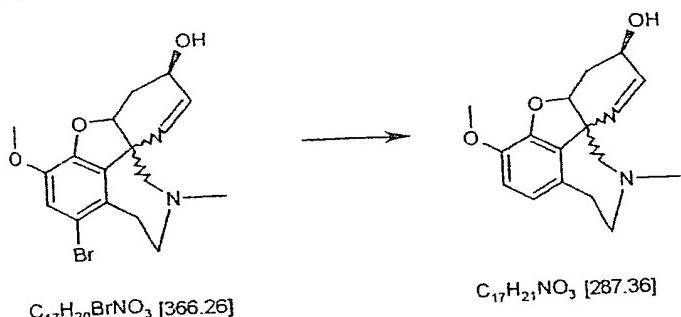
30.2 (t, C-5); 36.7 (t, C-9); 49.7 (t, C-11); 51.6 (s, C-8a); 56.0 (q, OCH_3); 57.3 (t, C-12); 62.0 (d, C-6); 85.5 (d, C-4a); 114.9 (s, C-1); 115.7 (d, C-8); 127.3 (d, C-2); 127.7 (d, C-7); 130.5 (s, C-12a); 134.2 (s, C-12b); 143.5 (s, C-3a); 145.4 (s, C-3)

Stufe 7: (4a α ,8a α)-4a,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-10-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol



Zu einer Lösung von 370 mg (1.05 mmol) von (4a α ,8a α)-4a,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol in 12 mL Acetonitril werden unter heftigem Rühren nacheinander 1 mL 35 %ige wäßrige Formaldehydlösung und portionsweise 165 mg (2.63 mmol) Natri-

Stufe 8: (4 α ,8 α)-4a,5,9,10,11-Hexahydro-3-methoxy-10-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol



Eine Mischung aus 340 mg (0.93 mmol) (4 α ,8 α)-4a,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-10-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol und 722 mg (6.51 mmol) Calciumchlorid in 40 mL 50 %igem Ethanol wird mit 1.4 g (22.32 mmol) frisch aktiviertem Zinkpulver¹ versetzt und 5 Stdn. auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Zink abfiltriert, mit Methanol nachgewaschen und die Restlösung eingedampft. Der Rückstand wird in 50 mL 1 N Salzsäure aufgenommen, mit 30 mL Essigsäureethylester gewaschen und die Waschphase mit 20 mL Salzsäure rückgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 50 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wodurch 230 mg (86 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 152 - 155 °C erhalten werden.

DC: EE : EtOH = 9:1 (sichtbar durch Oxidation in der Jod-Kammer)

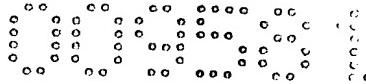
¹H-NMR ($CDCl_3$; δ (ppm)): 1.90 – 2.04 (m, 1H, H-5); 2.26 – 2.46 (m, 2H, H-11/11'); 2.42 (s, 3H, NCH₃); 2.62 – 2.80 (m, 3H, H-5'/9/9'); 3.01 – 3.12 (m, 1H, H-12); 3.12 – 3.29 (m, 1H, H-12'); 3.83 (s, 3H, OCH₃); 4.12 – 4.22 (m, 1H, H-6); 4.57 (b, 1H, H-4a); 6.01 (ddd, ³J_{7/8} = 10.16 Hz, ⁴J_{6/8} = 5.18 Hz, ⁵J_{5/8} = 0.95 Hz; 1H, H-8); 6.22 (dd, ³J_{7/8} = 10.16 Hz, ⁴J_{5/7} = 1.09 Hz, 1H, H-7); 6.61 (d, ³J_{1/2} = 8.21 Hz, 1H, H-2); 6.66 (d, ³J_{1/2} = 8.21 Hz, 1H, H-1)

¹³C-NMR ($CDCl_3$; δ (ppm)): 30.0 (t, C-5); 34.5 (t, C-9); 48.9 (s, C-8a); 49.3 (q, NCH₃); 55.6 (q, O-CH₃); 59.1 (t, C-11); 62.0 (d, C-6); 66.3 (t, C-12); 85.6 (d, C-4a); 111.1 (d, C-1); 121.5 (d, C-8); 126.5 (d, C-2); 128.3 (d, C-7); 130.9 (s, C-12a); 132.7 (s, C-12b); 142.9 (s, C-3a); 145.3 (s, C-3b)

Beispiel 2:

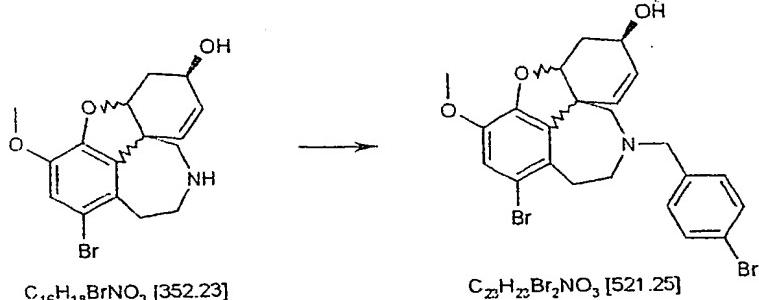
(4 α ,8 α)-4a,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-6-[4-bromphenyl)methyl]-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol

¹ Zinkpulver (Fa. Aldrich) mit 2 N Salzsäure versetzen, gut durchmischen, abfiltrieren und zunächst mit dest. Wasser neutral waschen, dann mit Methanol gut nachwaschen.



34

- 28 -

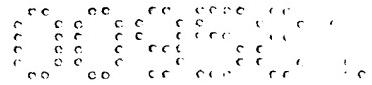


Eine Mischung von 23 mg (0.068 mmol) (4 α ,8 α)-4a,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol, 19 mg (0.136 mmol) Kaliumcarbonat und 12 mg (0.082 mmol) Natriumjodid wird in 20 ml absolutem Aceton mit 21 mg (0.082 mmol) 4-Brombenzylbromid versetzt und auf Rückfluß erhitzt. Nach einer Stunde wird das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand in 10 ml 2 N Salzsäure aufgenommen, mit Essigsäureethylester gewaschen, mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak basisch gemacht und dreimal mit je 5 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4 , Aktivkohle), filtriert und eingedampft. Die weitere Reinigung erfolgt über flash chromatographie (15 g Kieselgel; Laufmittel: $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 95:5$), wodurch 10 mg (29 % d. Th.) ölige Substanz an (4 α ,8 α)-4a,5,9,10,11-Hexahydro-1-brom-6-[(4-bromphenyl)methyl]-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][3]benzazepin-6-ol erhalten werden.

DC:

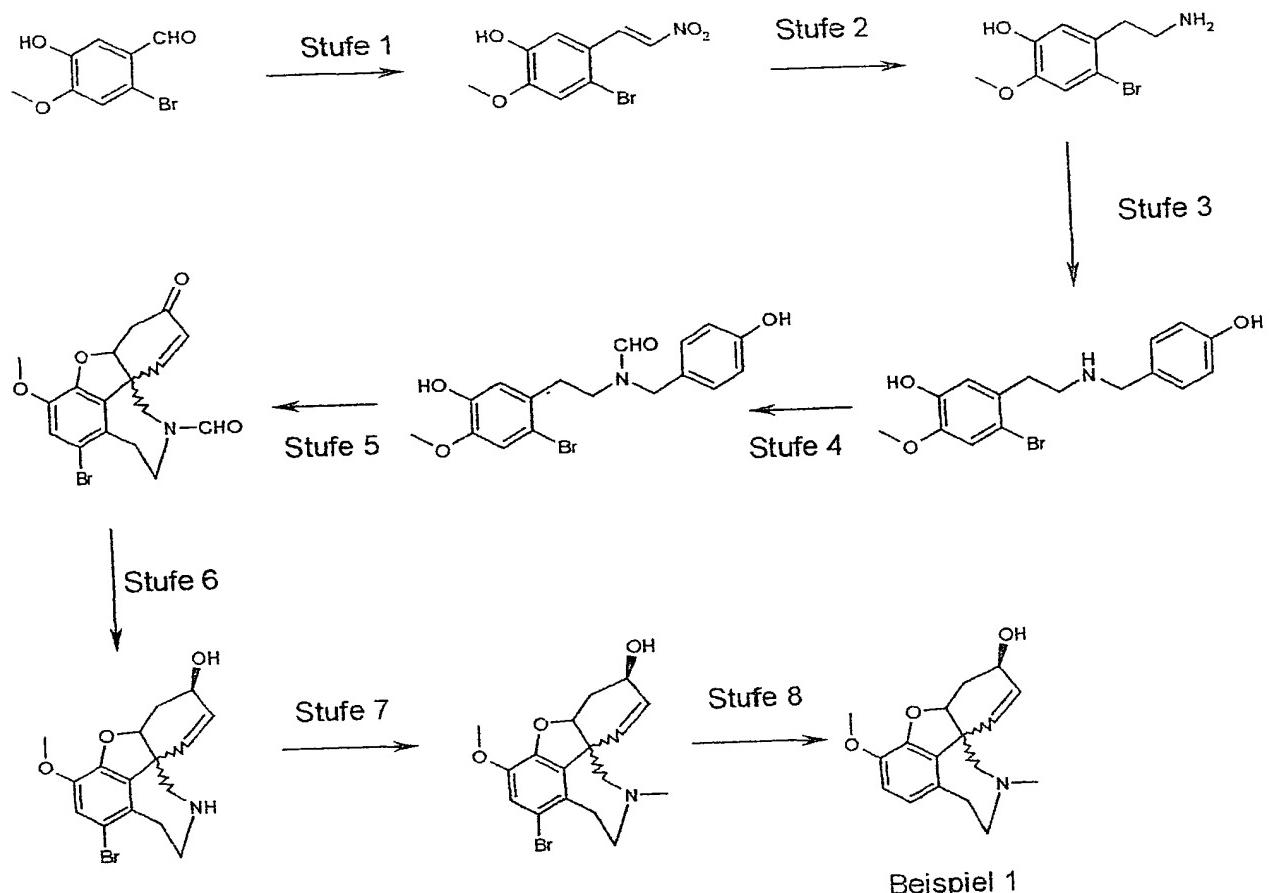
$\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$

¹H-NMR (CDCl_3 ; δ (ppm)): 1.78 (ddd, 1H, H-5); 1.98 - 2.31 (m, 4H, H-5'/9/11/11'); 2.70 (ddd, 1H, H-9'); 3.57 (ddd, 1H, H-12); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 3.86 (ddd, 1H, H-12'); 4.15 (b, 1H, H-6); 4.42 (d, 1H, NCH₂); 4.65 (b, 1H, H-4a); 5.00 (d, 1H, NCH₂'); 5.91 (d, 1H, H-7); 6.06 (dd, 1H, H-8); 6.92 (s, 1H, H-2); 7.28 (d, 2H, Ph-2/6); 7.43 (d, 2H, Ph-3/5)



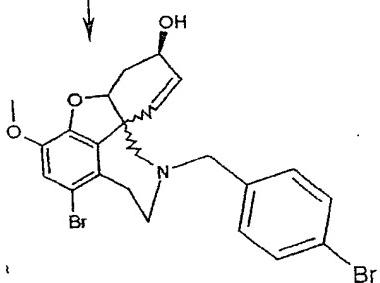
Schema zu Beispiel 1 und 2

Beispiel 1



Beispiel 1

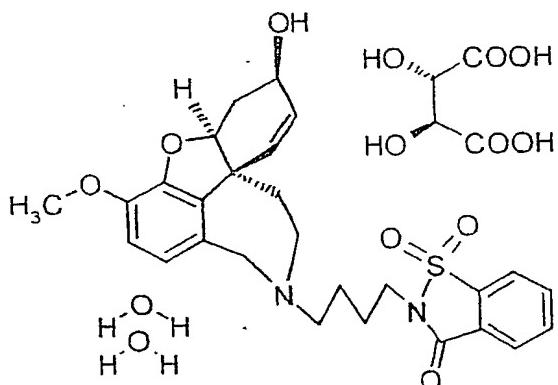
Beispiel 2



36
- 30 -

Beispiel 3:

2-[4-[(4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-benzofuro[3a,3,2-e,f][2]benzazepin-11-yl]butyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on, 1,1-dioxid tartrat, dihydrat



2-(6-Bromhexyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid (2.33 g, 7.32 mmol), hergestellt gemäß Hamor, G. H.; Rubessa, F.; *Farmaco Ed. Sci.* **1970**, 25, 36-39, Norgalanthamin (2.00 g, 7.32 mmol) und N-Ethyldiisopropylamin (2.84 g, 22.0 mmol) in absolutem Chloroform (20 ml) werden 24 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (150 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak : 96.5 : 3 : 0.5), wodurch das Produkt als farbloser Schaum (2.67 g, 5.23 mmol, 71.4 %) erhalten wird.

DC:

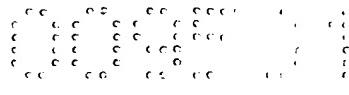
Chloroform : Methanol : Ammoniak = 89 : 10 : 1; Rf = 0.5

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.05 - 7.72 (m, 4H), 6.63 - 6.55 (m, 2H), 6.10 - 5.90 (m, 2H), 4.56 (b, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 2H), 3.84 - 3.70 (m, 6H), 3.42 - 3.04 (m, 2H), 2.71 - 2.35 (m, 4H), 2.10 - 1.72 (m, 4H), 1.65 - 1.40 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 158.8 (s), 145.7 (s), 143.9 s), 137.5 (s), 134.6 (d), 134.1 (d), 133.0 (s), 129.4 (s), 127.4 (d), 127.2 (s), 126.8 (d), 124.9 (d), 121.8 (d), 120.7 (d), 111.0 (d), 88.5 (d), 61.9 (d), 57.5 (t), 55.7 (q), 51.4 (t), 50.5 (t), 48.3 (s), 39.1 (t), 32.9 (t), 29.8 (t), 26.0 (t), 24.5 (t)

Die Base (2.50g, 4.90 mmol) und (+)-Weinsäure (0.80g, 5.33 mmol, 1.09 Equivalent) werden in EtOH (95%, ca. 10 mL) bis zur klaren Lösung erwärmt (ca. 50°C) und diese Lösung noch warm tropfenweise innerhalb von 5 min zu magnetisch gerührtem absolutem Ether (ca. 200 mL) zugefügt wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur werden die erhaltenen Kristalle abgenutscht und mit absol. Ether (3 x 50 mL) gewaschen und das Produkt im Vakuum-exsiccator bei Raumtemperatur/50 mbar über Calciumchlorid getrocknet wobei das Tartrat Dihydrat in Form eines farblosen Pulvers (3.184g, 93.3% d.Th.) erhalten wird. Eine Analysenmenge wird bei 2 mb ar und 40°C 8-Stunden-über-Phosphorpentoxid getrocknet.

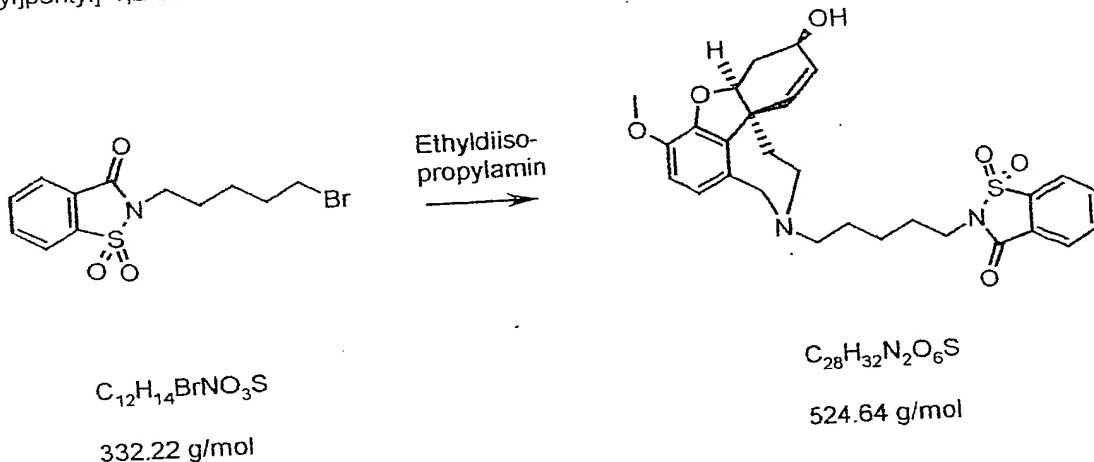
C₂₇H₃₀N₂O₆S · C₄H₄O₄ · 2 H₂O (JOS 1659) (697.7)

Ber.	C 56.18	H 5.78	N 4.23
Gef.a)	C 55.74	H 5.81	N 4.15
b)	C 55.76	H 5.79	N 4.26



37
- 31 -

Beispiel 4:
2-[5-[(4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-benzofuro[3a,3,2-e,f][2]benzazepin-11-yl]pentyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on, 1,1-dioxid



2-(5-Bromopentyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid (1.66 g, 5.00 mmol), Norgalanthamin (1.37 g, 5.00 mmol) und N-Ethyldiisopropylamin (1.94 g, 15.0 mmol) in absolutem Chloroform (15 ml) werden 24 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (150 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak : 96.5 : 3 : 0.5), wodurch das Produkt als farbloser Schaum (2.09 g, 3.99 mmol, 79.7 %) erhalten wird.

DC:
Chloroform : Methanol : Ammoniak = 89 : 10 : 1; R_f = 0.5
 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.05 - 7.70 (m, 4H), 6.63 - 6.50 (m, 2H), 6.09 - 5.85 (m, 2H), 4.55 (b, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 2H), 3.82 - 3.60 (m, 5H), 3.41 - 2.92 (m, 2H), 2.70 - 2.32 (m, 3H), 2.09 - 1.70 (m, 4H), 1.58 - 1.23 (m, 6H);
 ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 158.7 (s), 145.6 (s), 143.8 (s), 137.5 (s), 134.5 (d), 134.1 (d), 133.0 (q), 129.4 (s), 127.3 (d), 127.2 (s), 126.8 (d), 124.8 (d), 121.8 (d), 120.7 (d), 111.0 (d), 88.5 (d), 61.8 (d), 57.5 (t), 55.7 (q), 51.4 (t), 51.0 (t), 48.2 (s), 39.1 (t), 32.8 (t), 29.8 (t), 28.1 (t), 26.6 (t), 24.3 (t), 20.3 (d)

Herstellung des Fumarats (UJ-1682)

Eine warme (ca. 50°C) Lösung der Base (1.686g, 3.21 mmol) in EtOH (95%, 10 mL) wird mit gesättigter Fumarsäurelösung (10 mL, ca. 0.5 M in 95% Ethanol) vereinigt, bei ca. 60°C bis zum Erreichen einer klaren Lösung erwärmt und diese Lösung noch warm tropfenweise innerhalb von 5 min zu magnetisch gerührtem absolutem Ether (ca. 200 mL) zugefügt wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur werden die erhaltenen Kristalle abgenutscht und mit absol. Ether (3 x 50 mL) gewaschen und das Produkt im Vakuumexsiccator bei Raumtemperatur/50 mbar über Calciumchlorid getrocknet wobei das Fumarat in Form eines farblosen Pulvers (1.394g, 67.7% d.Th.) erhalten wird. Eine Analysenmenge wird bei 2 mbar und 40°C 8 Stunden über Phosphorpentoxid getrocknet. Aus der Mutterlauge wird eine zweite Fraktion gewonnen (= UJ-1682-1-2)

1-2)

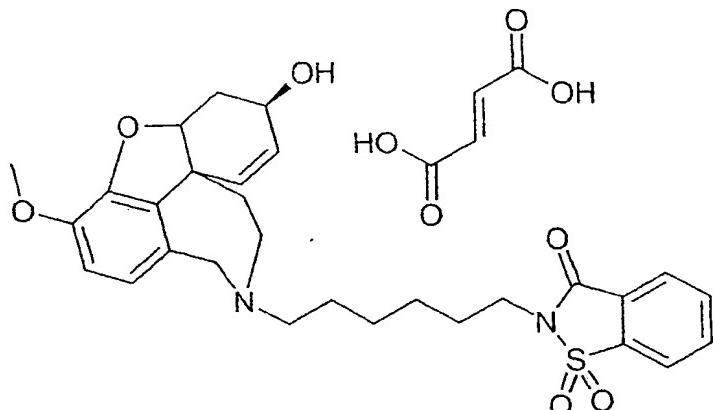
$C_{28}H_{32}N_2O_6S \cdot C_4H_4O_4 \cdot \frac{1}{2} C_4H_{10}O$ (JOS 1657) (677.8)

38
- 32 -

Ber.	C 59.54	H 6.21	N 4.21
Gef.	C 59.49	H 6.18	N 4.20

Beispiel 5:

2-[6-[(4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-benzofuro[3a,3,2-e,f][2]benzazepin-11-yl]hexyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on, 1,1-dioxid fumarat



2-(6-Bromhexyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid (1.50 g, 4.33 mmol), hergestellt gemäß Kim, Sung-Kyu; Cho, Su-Dong; Moon, Jung-Kyen; Yoon, Yong-Jin. J. Heterocycl. Chem. (1996), 33(3), 615-618, Norgalanthamin (1.18 g, 4.33 mmol), und N-Ethyldiisopropylamin (1.68 g, 13.0 mmol) in absolutem Chloroform (15 ml) werden 24 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

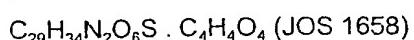
Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (150 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak : 96.5 : 3 : 0.5), wodurch die Base als farbloser Schaum (1.91 g, 3.52 mmol, 81.4 %) erhalten wird.

DC: Chloroform : Methanol : Ammoniak = 89 : 10 : 1; Rf = 0.5

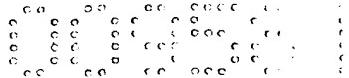
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.08 - 7.72 (m, 4H), 6.68 - 6.55 (m, 2H), 6.12 - 5.90 (m, 2H), 4.57 (b, 1H), 4.16 - 4.01 (m, 2H), 3.82 - 3.65 (m, 6H), 3.52 - 3.03 (m, 2H), 2.71 - 2.28 (m, 3H), 2.10 - 1.71 (m, 4H), 1.55 - 1.25 (m, 7H);
158.8 (s), 145.7 (s), 143.9 (s), 137.6 (s), 134.6 (d), 134.2 (d), 133.1 (s), 129.5 (s), 127.4 (d), 127.3 (s), 126.9 (d), 125.0 (d), 121.9 (d), 120.8 (d), 111.1 (d), 88.6 (d), 62.0 (d), 57.6 (t), 55.8 (q), 51.5 (t), 48.3 (t), 39.3 (t), 32.9 (t), 29.9 (t), 28.2 (t), 27.1 (t), 26.7 (t), 26.6 (t)

Herstellung des Fumarats

Eine durch Erwärmen der Base (1.33g, 2.47 mmol) in Fumarsäurelösung (8 mL, gesättigte Lösung in 95% Ethanol) auf ca. 60°C erhaltene klare Lösung wird tropfenweise innerhalb von 5 min zu magnetisch gerührtem absolutem Ether zugefügt wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur werden die erhaltenen Kristalle abgenutscht und mit absol. Ether (3 x 50 mL) gewaschen und das Produkt im Vakuumexsiccator bei Raumtemperatur/50 mbar über Calciumchlorid getrocknet wobei das Fumarat in Form eines farblosen Pulvers (1.170g, 72% d.Th.) erhalten wird. Eine Analysenmenge wird bei 2 mbar und 40°C 8 Stunden über Phosphorpentoxid getrocknet.



Ber. C 60.54, H 5.85, N 4.28.

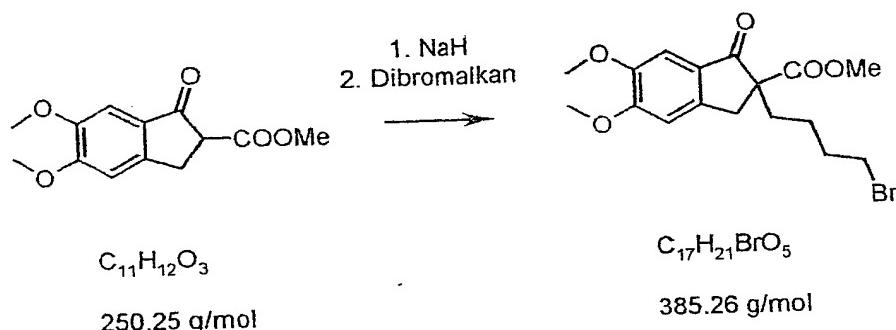


Gef.:

C 60.49, H 5.97, N 4.22

Beispiel 6:

Stufe 1: 2-(4-Brombutyl)-5,6-dimethoxy-1-oxoindan-2-carbon-säuremethylester



Zu einer Suspension von Natriumhydrid (0.84 g, 17.6 mmol, 50 % in Weißöl, durch Digrieren mit absolutem Petrolether (3 x 50 mL) vom Weißöl befreit) in absolutem DMF wird 5,6-Dimethoxy-1-oxoindan-2-carbonsäuremethylester (4.0 g, 16.0 mmol), hergestellt gemäß Fukushi, Hideto; Mabuchi, Hiroshi; Itoh, Katsumi; Terashita, Zen-ichi; Nishikawa, Kohei; Sugihara, Hirosada; *Chem. Pharm. Bull.* 1994, 42(3), 541-550, bei Raumtemperatur in Substanz zugegeben und die Lösung 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach versetzt man mit 1,4-Dibrombutan (24.2 g, 112.0 mmol) 18 Stunden bei Raumtemperatur. Man verteilt zwischen Wasser und Ether, extrahiert die wäßrige Phase quantitativ mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (5 x), gesättigter Kochsalzlösung (1 x) und trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle). Vom nach dem Eindampfen erhaltenen Rückstand wird überschüssiges Dibromalkan am Hochvakuum durch Kugelrohrdestillation (100 °C/0.05 mbar) abgetrennt und der erhaltene Rückstand aus siedendem *tert*-Butylmethylether (25 mL) umkristallisiert, wodurch das Produkt in Form farbloser Kristalle (5.02 g, 13.0 mmol, 81.6 %) erhalten wird.

DC:

Petrolether : Essigsäureethylester = 3 : 1; Rf = 0.15

Schmp.:

92 – 93 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.13 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.58 (d, J=18.3 Hz, 1H), 3.33 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.97 (d, J=17.2 Hz, 1H), 2.20-1.99 (m, 1H), 1.95-1.73 (m, 3H), 1.53-1.26 (m, 2H);

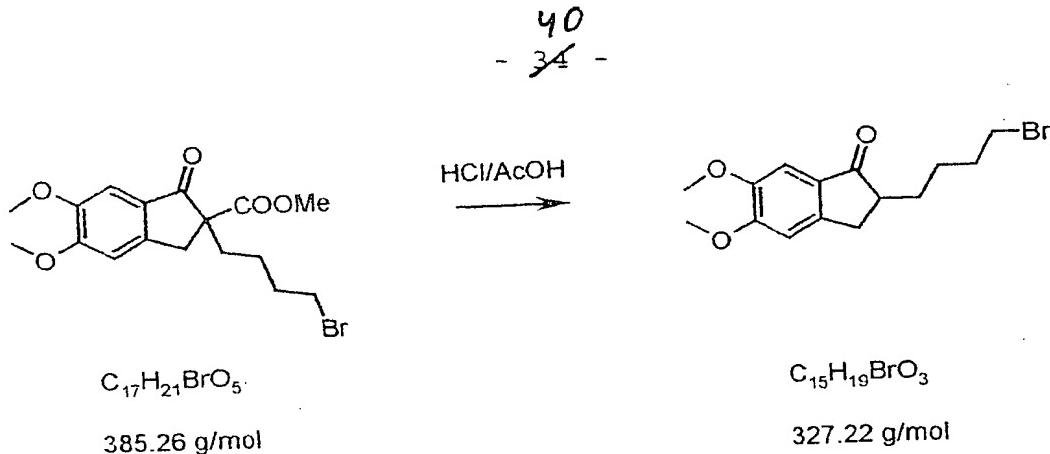
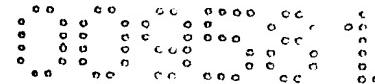
¹³C NMR (CDCl₃): δ 200.7 (s), 171.6 (s), 156.1 (s), 149.7 (s), 148.5 (s), 127.7 (s), 107.1 (d), 104.8 (d), 60.6 (s), 56.2 (q), 56.0 (q), 52.6 (q), 36.3 (t), 33.6 (t), 33.2 (t), 32.6 (t), 23.1 (t)

Anzahl, chemische Verschiebung und Multiplizität der gefundenen

Peaks bestätigen die postulierte Struktur

Stufe 2:

2-(4-Brombutyl)-5,6-dimethoxyindan-1-on



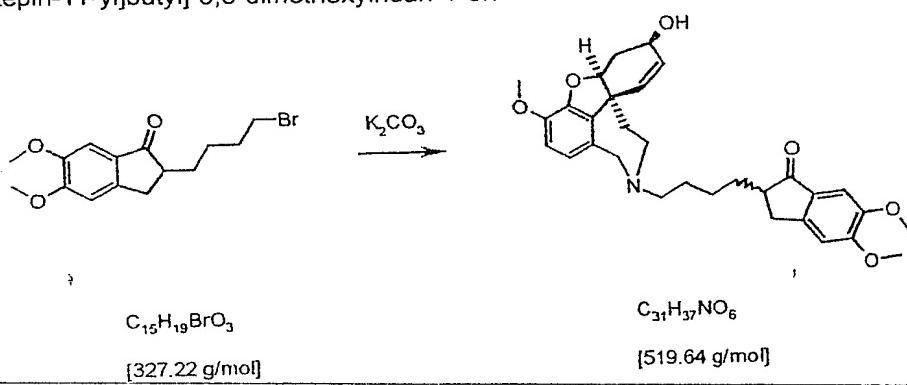
2-(4-Brombutyl)-5,6-dimethoxy-1-oxoindan-2-carbonsäuremethylester (3.0 g, 7.79 mmol) wird in konzentrierter Salzsäure (10 mL) und Essigsäure (30 mL) 12 Stunden bei 60 °C gerichtet. Man versetzt mit gesättigter Natriumcarbonatlösung, neutralisiert mit Natriumcarbonat und extrahiert quantitativ mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumcarbonatlösung (3 x), Wasser (1 x), gesättigter Kochsalzlösung (1 x), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und kristallisiert den nach Eindampfen erhaltenen Rückstand aus *tert*-Butylmethylether (10 mL) um. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (1.85 g, 5.65 mmol, 72.5 %)

DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 3 : 1; Rf = 0.2
Schmp.: 72 – 73 °C

¹H NMR ($CDCl_3$): δ 7.15 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.40 (t, J=6.8 Hz, 1H), 3.23 (dd, J=18.0 Hz, J=8.0 Hz, 1H), 2.78-2.57 (m, 2H), 2.00-1.72 (m, 3H), 1.65-1.35 (m, 3H); ¹³C NMR ($CDCl_3$): δ 207.1 (s), 155.5 (s), 149.4 (s), 148.8 (s), 129.3 (s), 107.3 (d), 104.3 (d), 56.1 (t), 56.0 (t), 47.4 (d), 33.5 (t), 32.6 (t), 32.5 (t), 30.6 (t), 25.8 (t)

Stufe 3:

2-[4-[(4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-benzofuro[3a,3,2-e,f][2]benzazepin-11-yl]butyl]-5,6-dimethoxyindan-1-on



2-(4-Brombutyl)-5,6-dimethoxyindan-1-on (1.0 g, 3.01 mmol), Norgalantamin (919 mg, 3.36 mmol) und Kaliumcarbonat (1.26 g, 9.09 mmol, wasserfrei, fein vermahlen) werden als in absolutem Acetonitril (10 mL) 24 Stunden bei Siedetemperatur gerichtet.

Das Reaktionsgemisch wird filtriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (150 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak : 96.5 : 3 : 0.5), wodurch das Produkt als farbloser Schaum erhalten wird (1.21 g, 2.32 mmol, 77.6 %)

DC: Chloroform : Methanol : Ammoniak : 89.5 : 10 : 0.5, Rf = 0.65

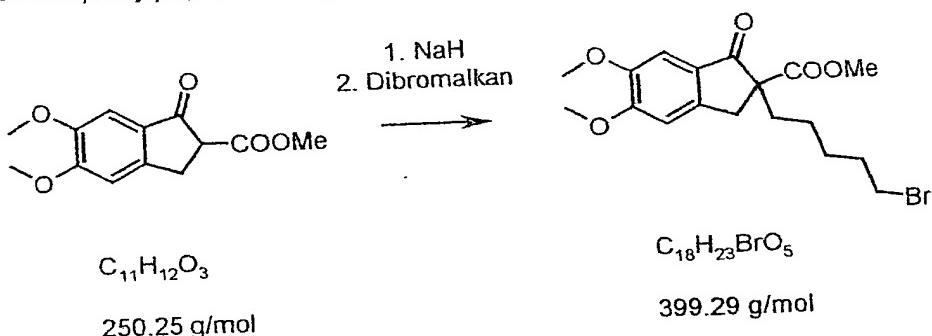
¹H NMR ($CDCl_3$): δ 7.14 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.67-6.52 (m, 2H), 6.12-5.90 (m, 2H), 4.57 (b, 1H), 4.02-



4.18 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 3.43-3.06 (m, 3H), 2.75-2.35 (m, 5H), 2.11-1.83 (m, 3H), 1.59-1.29 (m, 6H);
 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 207.5 (s), 155.4 (s), 149.3 (s), 148.9 (s), 145.7 (s), 144.0 (s), 133.1 (s), 129.4 (s), 127.5 (d), 126.9 (d), 121.9 (d), 111.1 (d), 107.3 (d), 104.2 (d), 88.6 (d), 62.0 (d), 57.7 (t), 56.1 (q), 56.0 (q), 55.8 (q), 51.5 (t), 51.2 (t), 48.3 (t), 47.5 (d), 32.8 (t), 32.5 (t), 31.5 (t), 29.9 (t), 27.4 (t), 25.1 (t)

Beispiel 7:

Stufe 1: 2-(5-Brompentyl)-5,6-dimethoxy-1-oxoindan-2-carbon-säuremethylester



Zu einer Suspension von Natriumhydrid (0.62 g, 13.2 mmol, 50 % in Weißöl, durch Digerieren mit absolutem Petrolether (3 x 50 mL) vom Weißöl befreit) in absolutem DMF wird 5,6-Dimethoxy-1-oxoindan-2-carbonsäuremethylester (3.0 g, 12.0 mmol) bei Raumtemperatur in Substanz zugegeben und die Lösung 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach versetzt man mit 1,5-Dibrompentan (19.3 g, 84.0 mmol) und röhrt 18 Stunden bei Raumtemperatur. Man verteilt zwischen Wasser und Ether, extrahiert die wäßrige Phase quantitativ mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (5 x), gesättigter Kochsalzlösung (1 x) und trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle). Vom nach dem Eindampfen erhaltenen Rückstand wird überschüssiges Dibromalkan am Hochvakuum durch Kugelrohrdestillation (100 °C/0.05 mbar) abgetrennt und der erhaltene Rückstand aus siedendem tert.-Butylmethylether (20 mL) umkristallisiert, wodurch das Produkt in Form farbloser Kristalle (3.75 g, 9.4 mmol, 78.3 %) erhalten wird.

DC:

Petrolether : Essigsäureethylester = 3 : 1; $R_f = 0.15$

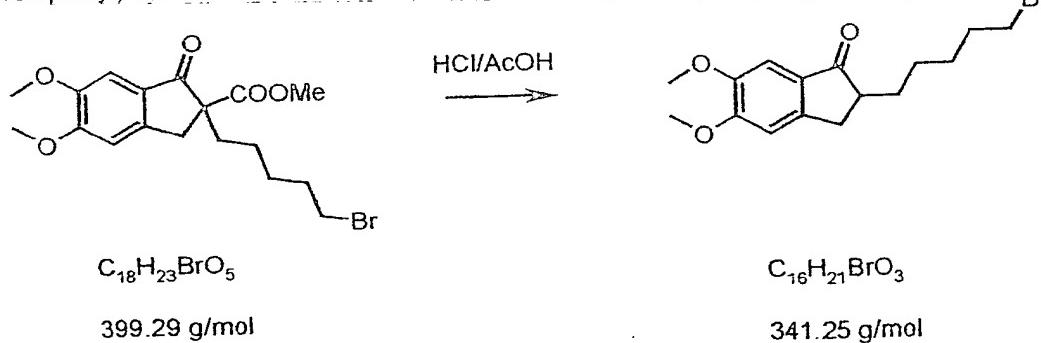
Schmp.:

108.5 – 110 °C

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.15 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.60 (d, $J=19.1$ Hz, 1H), 3.35 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.96 (d, $J=19.1$ Hz, 1H), 2.20-1.15 (m, 8H);
 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 200.9 (s), 171.8 (s), 156.1 (s), 149.7 (s), 148.4 (s), 127.9 (s), 107.1 (d), 104.9 (d), 60.8 (s), 56.2 (q), 56.1 (q), 52.6 (q), 36.4 (t), 34.5 (t), 33.5 (t), 32.3 (t), 28.3 (t), 26.9 (d), 23.7 (t)

Stufe 2:

2-(5-Brompentyl)-5,6-dimethoxyindan-1-on



42
- 36 -

2-(5-Brompentyl)-5,6-dimethoxy-1-oxoindan-2-carbonsäuremethylester

(3.0 g, 7.51 mmol) wird in konzentrierter Salzsäure (10 mL) und Essigsäure (30 mL) 12 Stunden bei 60 °C gerührt. Man versetzt mit gesättigter Natriumcarbonatlösung, neutralisiert mit Natriumcarbonat und extrahiert quantitativ mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumcarbonatlösung (3 x), Wasser (1 x), gesättigter Kochsalzlösung (1 x), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und kristallisiert den nach Eindampfen erhaltenen Rückstand aus *tert*-Butylmethylether (10 mL) um. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (1.78 g, 5.22 mmol, 69.5 %)

DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 3 : 1; R_f = 0.2

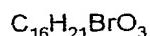
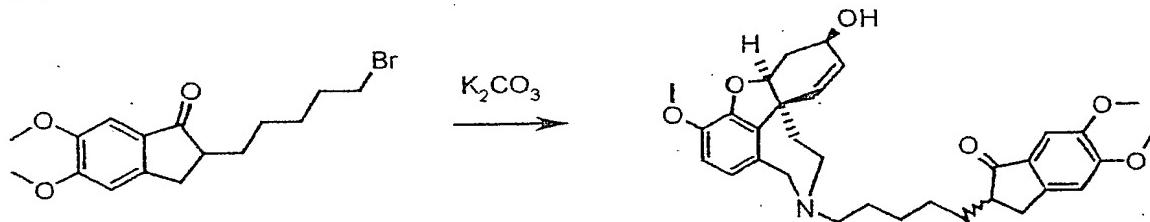
Schmp.: 67.5 – 68.5 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.15 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.50 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.20 (dd, J=6.4 Hz, J=9.5 Hz, 1H), 2.72 (d, J=3.2 Hz, 1H), 2.60 (d, J=3.2 Hz, 1H), 2.00-1.65 (m, 3H), 1.55-1.35 (m, 5H);

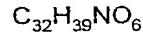
¹³C NMR (CDCl₃): δ 207.4 (s), 155.5 (s), 149.4 (s), 148.8 (s), 129.4 (s), 107.4 (d), 104.3 (d), 56.2 (q), 56.0 (q), 47.5 (d), 44.9 (t), 32.5 (t), 32.3 (t), 31.4 (t), 26.8 (t), 26.5 (t)

Stufe 3:

2-[5-[(4aS,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-benzofuro[3a,3-
e,f][2]benzazepin-11-yl]pentyl]-5,6-dimethoxyindan-1-on



341.25 g/mol



533.67 g/mol

2-(4-Brompentyl)-5,6-dimethoxyindan-1-on (1.66 g, 4.86 mmol), Norgalanthamin (1.46 g, 5.35 mmol) und Kaliumcarbonat (2.01 g, 14.6 mmol, wasserfrei, fein vermahlen) werden als in absolutem Acetonitril (10 mL) 24 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird filtriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand säulen-chromatographisch gereinigt (150 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak : 96.5 : 3 : 0.5), wo-durch das Produkt als farbloser Schaum erhalten wird (1.84 g, 2.32 mmol, 70.9 %)

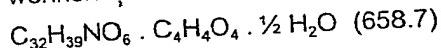
DC: Chloroform : Methanol : Ammoniak : 89.5 : 10 : 0.5, R_f = 0.65

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.11 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.63-6.54 (m, 2H), 6.10-5.88 (m, 2H), 4.55 (b, 1H), 4.17-4.00 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.40-3.01 (m, 3H), 2.72-2.25 (m, 5H), 2.10-1.75 (m, 3H), 1.65-1.19 (m, 8H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 207.4 (s), 155.3 (s), 149.2 (s), 148.8 (s), 145.6 (s), 143.8 (s), 133.0 (s), 129.4 (s), 129.3 (s), 127.4 (d), 126.9 (d), 121.8 (d), 111.0 (d), 107.2 (d), 104.2 (d), 88.5 (d), 77.2 (d), 61.9 (d), 57.6 (t), 56.0 (q), 55.9 (q), 55.7 (q), 51.4 (t), 48.2 (s), 47.5 (d), 32.9 (t), 32.4 (t), 31.5 (t), 29.8 (t), 27.2 (t), 27.1 (t)

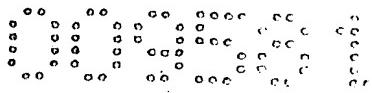
Herstellung des Fumarats

Eine Lösung der Base (1.00, 1.874 mmol) in gesättigter Fumarsäurelösung (6 mL, ca. 0.5 M in 95% Ethanol) wird bei ca. 60°C bis zum Erreichen einer klaren Lösung erwärmt und diese Lösung noch warm tropfenweise innerhalb von 5 min zu magnetisch gerührtem absolutem Ether (ca. 150 mL) zugefügt wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur werden die erhaltenen Kristalle abgenutscht und mit absol. Ether (3 x 50 mL) gewaschen und das Produkt im Vakuumexsiccator bei Raumtemperatur/50 mbar über Calciumchlorid getrocknet wobei das Fumarat in Form eines farblosen Pulvers (0.694, 57.0% d.Th.) erhalten wird. Eine Analysenmenge wird bei 2 mbar und 40°C 8 Stunden über Phosphorpentoxid getrocknet. Aus der Mutterlauge wird eine zweite Fraktion gewonnen.

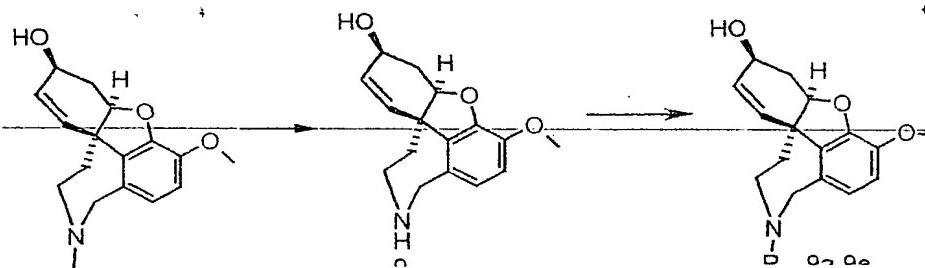
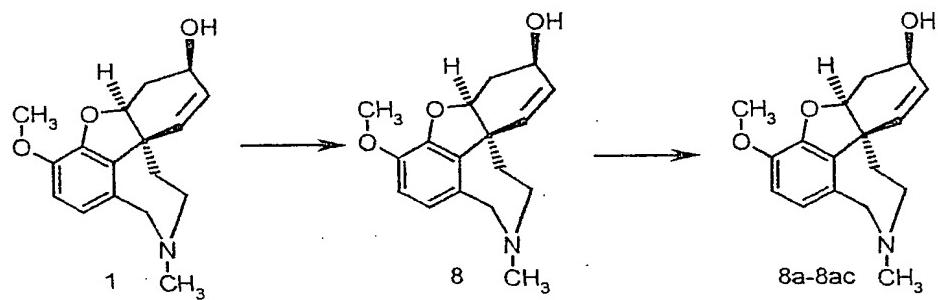
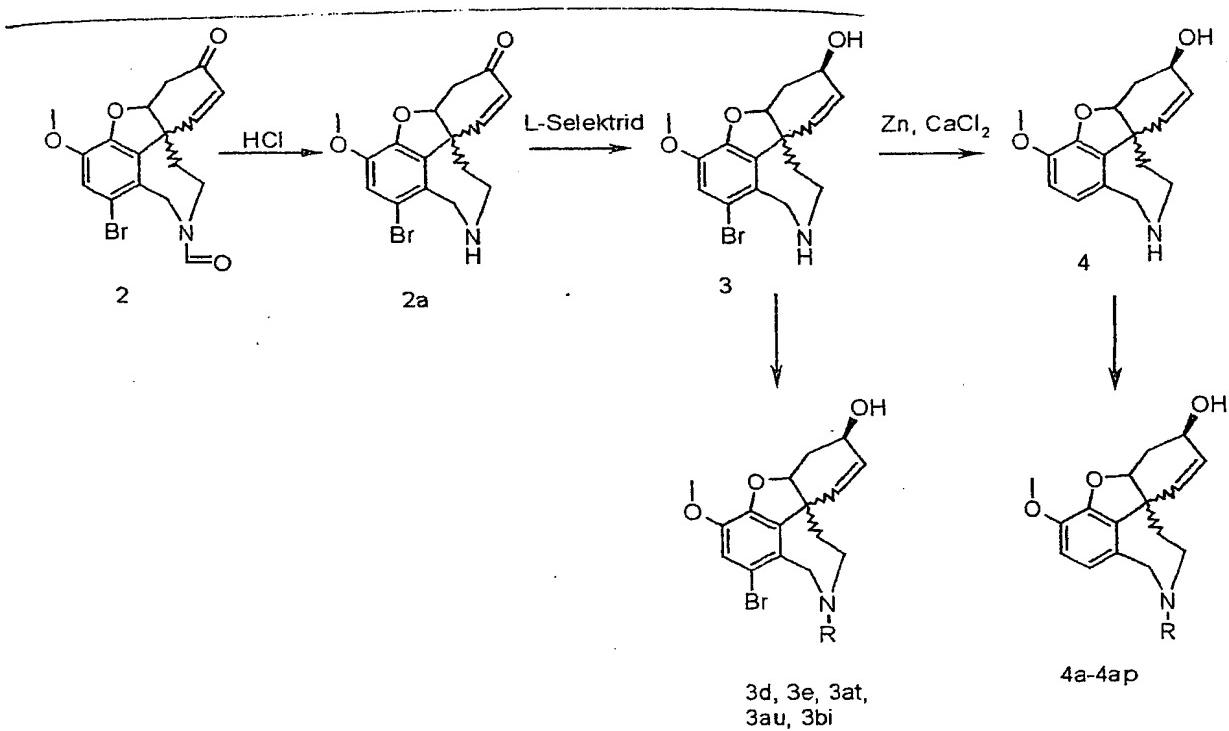


Ber.	C 65.64	H 6.73	N 2.13
Gef.	C 65.83	H 6.72	N 2.10

Schema für Beispiele 8-79:



44



Beispiel 8:**Schritt 1**

(6R)-1-Bromo-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-on (2a): Zu einer gerührten Lösung von (6R)-5,6,9,10,11,12,1-bromo-3-methoxy-6-oxo-4aH-hexahydrobenzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxaldehyd (2) (100.0 g, 0.26 mol) in Toluol (2.6 l) Wasser (660 ml) und konzentrierter Salzsäure (400 ml) wurden hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Röhren 48 Stunden lang rückflußgekocht. Der Niederschlag wurde abfiltriert mit Wasser (3 x 500 ml) gewaschen. Die Phasen des Hydrates wurden getrennt und die organische Phase mit Wasser (3 x 500 ml) extrahiert. Der Niederschlag wurde mit den vereinigten, wäßrigen Lösungen des Hydrates erhitzt und heißfiltriert. Die Lösung wurde mit 30%igem Natriumhydroxid auf pH = 12 eingestellt. Der Niederschlag wurde filtriert und getrocknet (50°C/50 mbar), um 64.5 g (70%) der Titelverbindung (2a), um einen Schmelzpunkt von 228-231°C zu erhalten. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 6.94 (dd, $J_1 = 10.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.00 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.04 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.07 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J_1 = 17.8$ Hz, $J_2 = 3.7$ Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.80 (dt, $J_1 = 14.0$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 194.3 (s), 146.9 (s), 143.8 (s), 135.3 (d), 130.6 (s), 129.3 (s), 126.9 (d), 121.9 (d), 111.8 (s), 87.9 (d), 56.3 (t), 55.9 (q), 51.8 (t), 49.0 (s), 37.2 (t), 33.0 (t). Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3 \cdot 0.4 \text{ H}_2\text{O}$) $\text{C}, \text{H}, \text{N}$.

Schritt 2:

(6R)-1-Bromo-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (3): Zu einer Lösung von (6R)-1-Bromo-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-on (2a) (64.5 g, 0.184 mol) in trockenem THF (1.3 l) wurde eine L-Selektridlösung (1M, 276 ml, 0.276 mol) bei -10°C zugegeben. Nach 30-minütigem Rühren bei -10 bis -5°C wurde das Reaktionsgemisch mit MeOH (80 ml) hydrolysiert und eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in 2 N-Salzsäure aufgelöst und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit konzentriertem Ammoniak auf pH = 9 eingestellt und mit EtOAc (3 x 500 ml) extrahiert, die vereinigten, organischen Schichten wurden mit Brine gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4), um 55.9 g (90.6%) des Produktes zu ergeben. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 6.85 (s, 1H), 6.05 (m, 2H), 4.56 (b, 1H), 4.48 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.85 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.35-3.05 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.98 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.85-1.65 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 145.8 (s), 144.0 (s), 134.1 (s), 131.6 (s), 127.9 (d), 126.8 (d), 115.5 (d), 113.0 (s), 88.4 (d), 61.7 (d), 56.0 (q), 52.7 (t), 49.3 (s), 46.6 (t), 29.7 (t).

Schritt 3:

(6R)-3-Methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (= (+/-Norgolanthamin) (4): Zu einer Lösung von (6R)-1-Bromo-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (3) (20.0 g, 56.8 mmol) in 50% EtOH (1000 ml) wurde aktivierte Zink (89.0 g, 1.36 mol) und Kalziumchlorid (44.0 g, 0.40 mol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h lang rückflußgekocht und über Zelite filtriert. Das Filtrat wurde eingeengt, der Rückstand mit 2N-Salzsäure (500 ml) verdünnt und mit EtOAc (3 x 400 ml) extrahiert. Der pH-Wert der wäßrigen Phase wurde mit konzentriertem Ammoniak auf über 8.5 eingestellt und mit CH_2Cl_2 (3 x 100 ml) und mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:MeOH} = 9:1$ (3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Extrakte wurden mit Brine (200 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt, um 12.3 g (79.0%) der Verbindung 4 zu ergeben: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 6.62 (b, 2H), 6.02 (m, 2H), 4.61 (b, 1H), 4.14 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.69 (t, $J = 15.7$, 1H), 2.10-1.63 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 146.2 (s), 144.1 (s), 133.1 (s), 131.7 (s), 127.8 (d), 126.8 (d), 120.8 (d), 111.1 (d), 88.4 (d), 61.9 (d), 55.9

(q), 53.3 (t), 48.5 (s), 46.7 (t), 39.4 (t), 29.9 (t). Anal. ($C_{20}H_{26}N_2O_4$)C_xH_yN.

Schritt 4:

Methyl (6R)-1-Bromo-N¹¹-cyano-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)carboximidothioat (3bi): Zu einer Lösung von (+/-)-Norgalanthamin (0.5 g, 1.4 mmol) in EtOH:DMF = 4:1 (20 ml) wurden 0.21 g, 1.4 mmol N-cyanodithiocarbonimidicsäuredimethyl-ester (0.21 g, 1.4 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Tage rückflußgekocht und eingeengt. Der Rückstand wurde in EtOH kristallisiert, um 0.25 g (41.7%) der Verbindung 3bi zu ergeben: ¹H-NMR(CDCl₃): δ 6.90 (s, 1H), 6.05 (dd, J₁ = 10.3 Hz, J₂ = 5.0 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.62 (b, 1H), 4.36 (d, J = 16.5, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 2.96 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 1.92 (m, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 146.3 (s), 145.0 (s), 132.7 (s), 129.0 (s), 125.4 (d), 125.2 (d), 125.2 (s), 116.0 (d), 114.3 (d), 88.0 (d), 61.3 (d), 56.1 (q), 55.0 (t), 49.6 (t), 48.6 (s), 29.4 (t), 16.1 (q). Anal. ($C_{19}H_{20}BrN_3O_3S$.0.85 EtOH) C_xH_yN.

Beispiel 9:

(6R)-3-Methoxy-11-(2-pyrimidinyl)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4a): Zu einer Lösung von (+/-)-Norgalanthamin (0.5 g 1.8 mmol) in EtOH (30 ml) wurden 0.21 g, 1.8 mmol 2-Chlorpyrimidin und Natriumhydrogenkarbonat (0.61 g, 7.2 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Tage rückflußgekocht und konzentriert. Der Rückstand wurde mit Wasser (30 ml) verdünnt und EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Extrakte wurden mit Brine gewaschen (20 ml), getrocknet (Na₂SO₄) und eingeengt, um 0.51 g (80.8%) von 4a zu ergeben: ¹H-NMR(DMSO-d): δ 7.82 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.42 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.03 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.54 (dd, J₁ = 8.0 Hz, J₂ = 3.0 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 16.0, 1H), 4.09 (b, 1H), 3.94 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.21 (t, J = 14.0 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.55 (m, 3H), ¹³C-NMR(DMSO-d): δ 159.5 (s), 156.7 (2), 145.5 (s), 142.8 (s), 131.6 (s), 128.9 (s), 126.8 (d), 126.1 (d), 120.8 (d), 109.9 (d), 108.8 (d), 86.8 (d), 61.3 (d), 54.8 (q), 50.2 (t), 47.3 (s), 47.4 (t), 34.6 (t), 29.2 (t). Anal. ($C_{20}H_{21}N_3O_3$.0.15 EtOH) C_xH_yN.

Beispiel 10:

(6R)-11-(2-Chloro-4-pyrimidinyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4b) wurde analog Beispiel 9 hergestellt. Reaktionszeit 40 h, Ausbeute 0.62 g (88.6%). ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.05 (b, 2H), 5.90 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.58 (b, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.18 (b, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (t, J = 16.0 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.04 (d, J = 18 Hz, 1H), 1.87 (m, 2H); ¹³C-NMR(CDCl₃): δ 160.5 (s), 158.4 (s), 157.0 (s), 145.0 (s), 144.1 (s), 132.2 (s), 128.2 (d), 127.8 (s), 126.6 (d), 126.1 (d), 111.0 (d), 107.1 (d), 88.1 (d), 61.6 (d), 55.8 (q), 53.8 (t), 48.3 (s), 46.0 (t), 34.9 (t), 29.6 (t).

Beispiel 11:

(6R)-11-(2-Diethylamino)-4-pyrimidinyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4c). Zu einer Lösung von Verbindung 4b (0.5 g, 1.30 mmol) in Diethylamin (6 ml, 57.6 mmol) wurde 0.1 g (1.30 mmol) Kaliumhydroxyd hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 22 h rückflußgekocht und eingeengt. Der Rückstand wurde mit gesättigter Lösung von Kaliumkarbonat (30 ml) verdünnt und mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen (20 ml), getrocknet (Na₂SO₄) und eingeengt. Flashchromatographie ergab 0.21 g (38.5%) von 4c. Nachstehend sind nur die unterschiedlichen NMR-Signale beschrieben: ¹H-NMR(CDCl₃): δ 2.97 (d, J = 16.0 Hz, 4H), 1.34 (m, 6H); ¹³C-NMR(CDCl₃): δ 36.3 (t), 14.0 (q).

Beispiel 12:

(6R)-11-(2-(3-(Dimethylamino)propoxy)-4-pyrimidinyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4d): Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 11. Reaktionszeit 2 h, Ausbeute 0.16 g (41.0%). Es werden nur die unterschiedlichen NMR-Signale beschrieben: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.34 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.00 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 65.0 (t), 56.3 (t), 45.2 (q), 27.0 (t).

Beispiel 13:

(6R)-11-(4,6-Dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4e): Eine Lösung von 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazin (0.66 g, 3.7 mmol) in Aceton (16 ml) wurde auf Eiwasser (35 ml) gegossen und bei 0°C (+/-)-Norgalanthamin (1.0 g, 3.7 mmol) in kleinen Teilen zugegeben. Nach Zugabe von 2N-Natriumhydroxyd (2ml) wurde das Reaktionsgemisch 40 h lang rückflußgekocht. Die wäßrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Brine (30 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt, um 0.90 g (59.5%) der Verbindung 4e zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.82 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.02 (b, 2H), 5.30 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 16.0$, 1H), 4.50 (b, 1H), 4.22 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.11 (b, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.61 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 1.90 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 207.0 (s) 171.2 (s), 163.7 (s), 146.2 (s), 143.9 (s), 132.3 (d), 129.5 (s), 127.6 (s), 126.7 (d), 121.5 (d), 110.8 (d), 88.0 (d), 61.7 (d), 55.7 (q), 51.8 (t), 48.2 (s), 43.4 (t), 35.9 (t), 29.7 (t).

Die Verbindungen 4f - 4i enthalten das grundlegende Galanthamingerüst wie 4e, unterscheiden sich aber im Stickstoffsubstituenten. Da das Proton und Kohlenstoffsignal des Galanthaminkerns sich nicht wesentlich unterscheiden, werden nachstehend die NMR-Signale des Stickstoffsubstituenten wiedergegeben.

Beispiel 14:

(6R)-11-(4,6-Bis-(diethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4f): Eine Lösung von Verbindung 4e (0.30 g, 0.71 mmol) in 40 ml Aceton wurde auf 100 ml Eiwasser gegossen und bei 0°C eine Lösung von Diethylamin (5.7 ml, 54.7 mmol) in Aceton (10 ml) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h lang rückflußgekocht und dann auf 200 ml Eiwasser gegossen. Die wäßrige Phase wurde mit 3 x 100 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Flashchromatographie ergab 0.17 g (47.8%) der Verbindung 4f: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.54 (m, 8H), 1.18 (m, 12H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 41.7 (t), 13.4 (q).

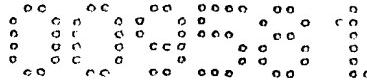
Beispiel 15:

(6R)-11-(4,6-Diphenoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4g): Zu einer Lösung von (+/-)-Norgalanthamin (1.0 g, 3.74 mmol) in Dioxan (60 ml) wurden 6.5 g (18.3 mmol) 2,4,6-triphenoxy-1,3,5-triazin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h lang rückflußgekocht. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Dioxan gewaschen. Das Filtrat wurde eingeengt und Flashchromatographie ergab 0.91 g (45.9%) der Verbindung 4g: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.42-7.03 (m, 10H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 172.1 und 162.3 (s), 138.3 und 138.1 (d), 134.6 (d), 131.3 und 130.8 (d).

Beispiel 16:

(6R)-11-(4,6-Bis-(2aminoethoxy)-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4H): Nach der in Beispiel 11 angegebenen Arbeitsweise wurde die Verbindung hergestellt, wobei die Reaktionszeit 3 h betrug. Man erhielt 0.15 g (67.9%) der Verbindung 4h. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.64 (m, 4H), 3.42 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 61.3 (t), 42.1 (t).

Beispiel 17:



48

- 41 -

(6R)-11-(4,6-Bis-(2-(dimethylamino)ethoxy)-1,3,5-triazin-2-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4i). Nach der in Beispiel 11 angegebenen Arbeitsweise wurde bei einer Reaktionszeit von 3 h die Verbindung 4i in einer Ausbeute von 0.16 g (59.5%) erhalten: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.12 (q, $J = 6.0$ Hz, 4H), 2.29 (d, $J = 4.0$ Hz, 12H), 1.29 (m, 8H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 65.6 (t), 56.0 (t), 45.2 (q), 29.2 (t).

Beispiel 18:

2-Chloro-1-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-1-ethanon (4j): Zu einer Lösung von (+/-)-Norgalanthamin (2.0 g, 7.3 mmol) in trockenem TRF (100 ml) wurden 0.82 g Chloracetylchlorid (7.3 mmol) und 0.81 g (8.0 mmol) Triethylamin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h lang rückflußgekocht und eingeengt. Der Rückstand wurde mit 2N Salzsäure (100 ml) verdünnt und mit EtOAc (3 x 75 ml) extrahiert. Die wäßrige Phase wurde auf $\text{pH} > 8.5$ mit konzentriertem Ammoniak eingestellt und mit 3 x 75 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Flashchromatographie ergab 0.20 g (7.7% der Verbindung 4j): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.78 (b, 1H), 6.12 (m, 2H), 5.30 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.32-4.01 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.61 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 1.90 (m, 3H), $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 166.0 (s) 146.2 (s), 144.9 (s), 132.3 (d), 128.3 (s), 127.3 (s), 126.0 (d), 120.2 (d), 111.2 (d), 88.2 (d), 61.7 (d), 55.8 (q), 52.8 (t), 48.1 (s), 45.5 (t), 41.4 (t), 35.4 (t), 29.6 (t).

Beispiel 19:

(6R)-6-Hydroxy-N¹¹-isopropyl-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxamid (4l): Nach der in Beispiel 11 angegebenen Arbeitsweise wurde bei einer Reaktionszeit von 4 h 0.50 g der Verbindung 4h mit einem Schmelzpunkt von 106-108°C erhalten: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.68 (dd, $J = 10.3$; 8.3 Hz, 2H), 6.00 (m, 2H), 4.59 (b, 1H), 4.47 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 16.4$, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.36 (dt, $J = 12.6$; 2.0 Hz 1H), 2.69 (dd, $J = 15.7$; 3.4 Hz, 1H), 2.28 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.88 (dd, $J = 12.3$; 3.4 Hz, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.07 (dd, $J = 21.8$; 6.4 Hz, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 156.4 (s), 146.8 (s), 144.5 (s), 132.4 (s), 129.0 (s), 127.9 (d), 126.4 (d), 120.1 (d), 111.0 (d), 88.3 (d), 61.7 (d), 55.8 (q), 51.5 (t), 48.3 (s), 45.4 (t), 42.4 (d), 36.4 (t), 29.7 (t), 23.3 (q), 23.1 (q). Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$). C,H,N.

Die Verbindungen 4m - 4s enthalten das Galanthamingrundgerüst wie 4l, unterscheiden sich aber hinsichtlich des Stickstoffsubstituenten. Da die Proton- und Kohlenstoffsignale des Galanthaminkerns sich nicht wesentlich voneinander unterscheiden, sind nur die Signale des Stickstoffsubstituenten nachstehend wiedergegeben.

Beispiel 20:

(6R)-N¹¹-t-Butyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide (4m): Verfahren gemäß Beispiel 11, Reaktionszeit 3 h, Ausbeute 0.57 g (85%); Schmelzpunkt 204-205°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.24 (s, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 156.4 (s), 50.7 (s), 29.3 (q). Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$). C,H,N.

Beispiel 21:

(6R)-N¹¹-Ethyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11(12H)-carboxamide (4n): Verfahren gemäß Beispiel 11, Reaktionszeit 3 h, Ausbeute 0.61 g (98%); Schmelzpunkt 137-139°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.14 (q, $J = 4.0$ Hz, 2H), 1.04 (t, $J = 10$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 157.0 (s), 35.6 (t), 15.3 (q).

Beispiel 22:

(6R)-N¹¹-Cyclohexyl-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-carboxamide (4o): Verfahren gemäß Beispiel 11, Reaktionszeit 5 h, Ausbeute 0.56 g (79%); Schmelzpunkt 225-228°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.24 (s, 9H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 48.8 (d), 33.4 (t), 33.2 (t), 25.5 (t), 24.8 (t), 24.6 (t).

Beispiel 23:

(^{6R})-6-Hydroxy-3-methoxy-N¹¹-phenyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-carboxamide (4p): Verfahren gemäß Beispiel 11, Reaktionszeit 4 h, Ausbeute 0.34 g (47%); Schmelzpunkt 198-199°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.24 (m, 4H), 6.99 (q, J = 4.2 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 154.5 (s), 138.7 (s), 128.7 (d), 122.9 (d), 119.7 (d). Anal. (C₂₃H₂₄N₂O₄·H₂O) C, H, N.

Beispiel 24:

(6R)-N¹¹-4-Chlorophenyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-carboxamide (4q): Verfahren gemäß Beispiel 11, Reaktionszeit 5 h, Ausbeute 0.16 g (21%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 17.49-6.94 (m, 4H); ¹³C-NMR δ (CDCl₃) 154.1 (s), 139.1 (s), 123.4 (s), 122.9 (d), 119.7 (d).

Beispiel 25:

(6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-N¹¹-(S)-(-)-α-methylbenzyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-carboxamide (4r): Verfahren gemäß Beispiel 11, Reaktionszeit 6 h, Ausbeute 0.66 g (58%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.21 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 7.17 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 1.41 (dd, J = 20.0; 12 Hz, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 156.6 und 165.4 (s), 144.5 (s), 128.3 und 128.1 (d), 126.5 und 126.4 (d), 125.9 und 125.5 (d), 46.1 (d), 22.9 und 22.6 (q).

Beispiel 26:

(6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-N¹¹-(S)-(-)-α-methylbenzyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-carboxamide (4s): Verfahren gemäß Beispiel 11, Reaktionszeit 6 h, Ausbeute 0.66 g (58%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.43 (m, 4H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 155.4 (s), 134.0 (s), 133.6 (s), 132.5 (s), 128.6 (d), 127.9 (d), 125.9 (d), 125.7 (d), 125.6 (d), 125.6 (d), 121.1 (d).

Beispiel 27:

(6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-N¹¹-methyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-carboxamide (4t): Verfahren gemäß Beispiel 11, Reaktionszeit 3 h, Ausbeute 0.57 g (99%); Schmelzpunkt 219-221°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.2; 4.4 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.25 (d, J = 5.5, 1H), 4.07 (b, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 2.84 (d, J = 3.4 Hz, 3H); 2.28 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 20.1 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 13.9 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 182.2 (s), 147.2 (b), 144.9 (s), 132.4 (s), 128.2 (d), 126.6 (s), 126.2 (d), 120.5 (d), 111.3 (d), 88.3 (d), 61.7 (d), 55.9 (q), 53.7 (t), 50.5 (t), 48.2 (s), 35.6 (t), 32.9 (q), 29.7 (t). Anal. (C₁₈H₂₂N₂O₃S·0.05 CH₃C₆H₅) C, H, N.

Beispiel 28:

(6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-N¹¹-allyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepine-11-(12H)-carbothioamide (4u): Verfahren nach Beispiel 11, Reaktionszeit 5 h, Ausbeute 0.47 g (70%); Schmelzpunkt 192-194°C; gleiches Gerüst wie 47, nur die unterschiedlichen NMR-Signale werden wie-dergegeben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.85 (m, 1H), 5.13 (m, 2H), 4.14 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 181.2 (s), 133.7 (d), 116.6 (t), 48.3 (t). Anal. (C₂₀H₂₄N₂O₃S) C, H, N.

Beispiel 29:

((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-(12H)-yl-

fumaraciddimethylester (4v): Verfahren nach Beispiel 11. Zu einer Lösung von (+/-)-Norgalanthamin (0.5 g, 1.74 mmol) in 40 ml CH_2Cl_2 wurden 0.37 g (2.61 mmol) But-2-enedionsäuredimethylester zugegeben und 20 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, um ein öliges Produkt zu erhalten, dessen Flashchromatographie 0.28 g (39.1 %) von 4v ergab. Schmelzpunkt 112-115°C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.63 (dd, $J_1 = 12.6$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, 2H), 6.02 (dd, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 11.5$ Hz, 2H), 4.77 (b, 1H), 4.59 (b, 1H), 4.22 (d, $J = 15.9$, 1H), 4.13 (b, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H); 3.46 (m, 1H), 3.19 (dt, $J_1 = 15.1$ Hz, $J_2 = 3.1$ Hz, 3H), 2.68 (dd, $J_1 = 15.8$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.54 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 167.6 und 165.7 (s), 153.0 (s), 146.0 (s), 144.3 (s), 132.9 (s), 128.5 (s), 127.8 (d), 126.4 (d), 121.8 (d), 111.2 (d), 88.6 (d), 86.6 (d), 61.9 (d), 56.9 (t), 55.8 (q), 55.0 (q), 50.2 (q), 48.3 (s), 33.0 (t), 29.8 (t). Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_7$) C, H, N.

Beispiel 30:

(6R)-11-(3-2-(4-Fluor)phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl-propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4w): Verfahren nach Beispiel 11, Reaktionszeit 4 d, Ausbeute 0.14 g (63.0%); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.21 (m, 2H); 6.68 (m, 3H), 5.0 (s, 1H), 4.47 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.63 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.04 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 168.0 und 167.6 (s), 146.4 (d), 144.1 (s), 127.7 und 127.5 (d), 112.5 und 112.4 (d), 67.0 (t), 57.0 und 56.8 (d), 56.8 und 56.6 (t), 51.8 und 51.6 (t), 36.6 (t); 33.7 und 33.6 (t).

Beispiel 31:

2-((6R)-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-ylmethylen)-malononitrile (4x): Verfahren nach Beispiel 11, Reaktionszeit 6 h, Ausbeute 0.41 g (64.8%); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.12 (m, 1H), 6.63 (dd, $J_1 = 12.6$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, 2H), 6.02 (dd, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 11.5$ Hz, 2H), 4.59 (b, 1H), 4.22 (d, $J = 15.9$, 1H), 4.13 (b, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.19 (dt, $J_1 = 15.1$ Hz, $J_2 = 3.1$ Hz, 3H), 2.68 (dd, $J_1 = 15.8$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.54 (m 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 157.2 und 156.8 (d), 146.0 (s), 144.3 (s), 132.9 (s), 128.5 (s), 127.8 (d), 126.4 (d), 124.2 (s), 121.8 (d), 116.8 und 116.5 (s), 115.0 und 114.7 (s), 111.2 (d), 88.6 (d), 61.9 (d), 56.9 (t), 55.8 (q), 48.3 (s), 33.0 (t), 29.8 (t).

Beispiel 32:

2-((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-ylmethylen)-malonoaciddiethylester (4y): Verfahren nach Beispiel 11, Reaktionszeit 21 h, Ausbeute 0.46 g (63.3%), Schmelzpunkt 145-146°C, gleiches Gerüst wie Verbindung 4v, nur die unterschiedlichen NMR-Signale werden beschrieben: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.83 (s, 1H), 3.43 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 181.2 (s), 133.7 (d), 116.6 (t), 48.3 (t). Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_7 \cdot 0.25 \text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}$) C, H, N.

Beispiel 33:

3-((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl-acrylacidethylester (4z): Verfahren nach Beispiel 11, Reaktionszeit 20 h, Ausbeute 0.30 g (46.2%), Schmelzpunkt 121-122°C, gleiches Gerüst wie Verbindung 4v, nur die unterschiedlichen NMR-Signale werden beschrieben: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.40 (dd, $J_1 = 16.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.10 (m, 2H), 1.28 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 169.3 und 167.8 (s), 161.1 (d), 97.5 (d), 59.0 (t), 14.5 und 14.3 (q).

Verfahren E: Eine Lösung von (+/-)-Norgalanthamin (0.5 g, 1.83 mmol), 0.51 g (3.66 mmol) Kaliumkarbonat, (2.20 mmol) Natriumjodid und Alkylhalogenid (2.20 mmol) in Aceton (20 ml) wurden 12 h rückflußgekocht und eingeengt. Der Rückstand wurde in 30 ml 2N Salzsäure aufgelöst und mit 1 x 20 ml AcOEt extrahiert. Die wäßrige Lösung wurde mit konzentrierter Ammoniak auf pH > 8.5 eingestellt und

mit AcOEt (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Extrakte wurden mit Brine gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) eingeengt und durch MPLC gereinigt.

Die Verbindungen 4ab - 4ah und 4an - 4aq enthalten das grundlegende Galanthamingerüst wie 4aa, unterscheiden sich aber hinsichtlich des Stickstoffsubstituenten. Da die Proton- und Kohlenstoffsignale des Galanthaminkerns sich voneinander nicht wesentlich unterscheiden, werden nur die NMR-Signale des Stickstoffsubstituenten nachstehend wiedergegeben.

Beispiel 34:

Ethyl-2-((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)acetat (4ac): Nach dem Verfahren E unter Verwendung von Ethylchloracetat und einer Reaktionszeit von 1 h wurden 0.48 g der Verbindung (73%) erhalten; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.10 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 1.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 170.7 (s), 60.4 (t), 58.0 (t), 14.1 (q).

Beispiel 35:

3-((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)ethannitril (4ad): Nach dem Verfahren E unter Verwendung von Chloracetonitril und einer Reaktionszeit von 2 h wurden 0.38 g der Verbindung (68.2%) erhalten; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.60 (s, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 115.7 (s), 43.9 (t).

Beispiel 36:

(4aS,6R,8aS)-11-(3-Hydroxyethyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4ae), Verfahren F: Zu einer Lösung der Verbindung 4ac (0.5 g, 1.39 mmol) in 30 ml trockenem THF wurden 2.7 ml (6.7 mmol) Lithiumaluminiumhydrid bei 0°C in kleinen Anteilen zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit THF:Wasser = 1:1 (30 ml) hydrolysiert, mit 2 N Salzsäure (20 ml) verdünnt und THF unter vermindertem Druck abgedampft. Die wäßrige Lösung wurde mit EtOAc (1 x 20 ml) gewaschen. Die wäßrige Lösung wurde mit 1.1 g Tartratsäure (7.3 mmol) versetzt und mit konzentriertem Ammoniak auf pH > 8.5 eingestellt und mit 3 x 15 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Extrakte wurden mit Brine (20 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. MPLC ergab 0.36 g (81%) der Verbindung 4ae: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.55 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.45 (b, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 56.6 (t), 54.9 (t).

Beispiel 37:

(4aS,6R,8aS)-11-(3-Aminoethyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4af), Verfahren F, Reaktionspartnerverbindung 4ad, Reaktionszeit 1 h; Ausbeute 0.31 g (59.2 %); Schmelzpunkt 47-51°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.69 (m, 2H), 1.92 (b, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 51.9 (s), 38.0 (t).

Beispiel 38:

(6R)-3-Methoxy-11-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4ag), Verfahren E, Reaktionszeit 35 h; Ausbeute 0.65 g (92,3%); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.18 (m, 2H); 6.65 (m, 3H), 4.57 (b, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.04 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 144.8 (s), 129.3 und 129.1 (d), 116.7 und 116.1 (d), 112.6 und 112.4 (d), 57.9 und 57.7 (d), 57.6 und 57.1 (d), 52.1 und 51.8 (t), 51.6 (t) 45.9 (t), 36.7 (t); 33.0 (t).

Beispiel 39:

(6R)-11-(2-phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl-ethyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4ah), Verfahren E, Reaktionszeit 20 h; Ausbeute 0.22 g (34.5%); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.71 (m, 4H), 2.69 (m, 2H), 2.48 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 66.9 (t), 57.1 (t),

54.2 (t), 52.0 (t).

Die Verbindungen 4ai - 4am enthalten das grundlegende Galanthamingerüst wie 4x, unterscheiden sich aber hinsichtlich der Stickstoffsubstituenten, da die Proton- und Kohlenstoffsignale des Galanthaminkerns sich nicht wesentlich voneinander unterscheiden, werden nachstehend nur die NMR-Signale der Stickstoffsubstituenten wiedergegeben.

Beispiel 40:

Ethyl-3-((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanoat (4ai): Verfahren B, Reaktionszeit 4 h; Ausbeute 0.64 g (47.5%); ¹H-NMR (CDCl_3) δ 4.15 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J = 6$ Hz, 3H); ¹³C-NMR (CDCl_3) δ 172.4 (s), 60.3 (t), 57.3 (t), 32.9 (t), 14.1 (q).

Beispiel 41:

t-Butyl-3-((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanoat (4aj): Verfahren B, Reaktionszeit 5 h; Ausbeute 0.83 g (60.0%); ¹H-NMR (CDCl_3) δ 2.82 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.43 (s, 9H); ¹³C-NMR (CDCl_3) δ 172.0 (s), 80.5 (s), 57.7 (t), 34.2 (t), 28.0 (q). Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_5$) C, H, N.

Beispiel 42:

3-((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-N¹¹-isopropylpropanamid (4ak): Verfahren B, Reaktionszeit 18 h; Ausbeute 0.55 g (78.7%); ¹H-NMR (CDCl_3) δ 3.81 (m, 1H), 2.79 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.32 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.10 (t, $J = 12.0$ Hz, 6H); ¹³C-NMR (CDCl_3) δ 171.4 (s), 56.9 (t), 40.7 (d), 33.2 (t), 22.7 (q).

Beispiel 43:

3-((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-N¹¹-t-butylpropanamid (4al): Verfahren B, Reaktionszeit 24 h; Ausbeute 0.37 g (51.2%); ¹H-NMR (CDCl_3) δ 2.76 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.28 (s, 9H); ¹³C-NMR (CDCl_3) δ 171.4 (s), 51.4 (t), 50.3 (s), 33.5 (t), 28.7 (q).

Beispiel 44:

3-((6R)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanitril (4am): Verfahren B, Reaktionszeit 4 h; Ausbeute 0.53 g (90.6%); ¹H-NMR (CDCl_3) δ 2.82 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H); ¹³C-NMR (CDCl_3) δ 118.7 (s), 51.6 (t), 46.6 (t), 16.7 (t).

Beispiel 45:

(6R)-11-(3-Hydroxypropyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4an): Verfahren F, Reaktionspartnerverbindung 4ai, Reaktionszeit 7 h; Ausbeute 0.21 g (47.7%); ¹H-NMR (CDCl_3) δ 3.77 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.02 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl_3) δ 63.9 (t), 57.3 (t), 29.8 (t).

Beispiel 46:

(6R)-11-(3-Aminopropyl)-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4ao): Verfahren F, Reaktionspartnerverbindung 4am, Reaktionszeit 1 h; Ausbeute 78 mg (52.8%); ¹H-NMR (CDCl_3) δ 3.22 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 1.72 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl_3) δ 51.3 (t), 37.8 (t), 29.3 (t).

Beispiel 47:

(6R)-11-(3-piperidin-1-yl-propyl)-3-methoxy-5,6,9,10-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (4ap): Verfahren E, Reaktionszeit 3 d; Ausbeute 0.36 g (53.2%); ¹H-NMR (CDCl_3) δ 2.68 (m, 8H), 1.77 (m, 6H), 1.50 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl_3) δ 57.4 (t), 44.1 (t), 49.2 (t), 24.7 (t), 23.4 (t), 23.3 (t).

Stufe 1:

(4a,S,6R8aS)-3-Methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, (-)Norgalanthamin (8). Zu einer Lösung von Glanthamin (1) (20.0g, 70 mmol) in CH_2Cl_2 (350 ml) wurden m-CPBA (Peroxidgehalt 76%, 15.6 g 70 mmol) hinzugefügt und die klare Lösung 40 min bei Raumtemperatur gerührt. In diesem Stadium war die Umwandlung in das N-Oxid quantitativ, wie durch HPLC festgestellt wurde. Dann wurde eine Lösung von $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (9.7 g 35 mmol) in MeOH (100 ml) zugefügt. Die Mischung wurde 20 min gerührt, mit 2N Salzsäure (200 ml) versetzt, die flüchtigen Anteile (CH_2Cl_2 und MeOH) bei vermindertem Druck abgedampft und dann mit Ether (3 x 100 ml) gewaschen. Die wäßrige Lösung wurde mit konzentriertem Ammoniak auf $\text{pH} > 8.5$ eingestellt und mit CH_2Cl_2 (3 x 100 ml) extrahiert und mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 9:1$ (3 x 100 ml). Die vereinigten, organischen Extrakte wurden mit Brine (200 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt, um ein kristallines Produkt zu erhalten (18.2 g, 96%), das aus einer 92:8-Mischung aus Norgalanthamin und Galanthamin bestand. MPLC (CHCl₃:MeOH:Et₃N = 98:1.25:0.5), 16.1 g (84.7%) Norgalanthamin (8): ¹H-NMR (CDCl_3) δ 6.62 (b, 2H), 6.02 (m, 2H), 4.61 (b, 1H), 4.14 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.69 (d, $J = 15.7$, 1H), 2.10-1.63 (m, 4H); ¹³C-NMR (CDCl_3) δ 146.2 (s), 144.1 (s), 133.1 (s), 131.7 (s), 127.8 (d), 126.8 (d), 120.8 (d), 111.1 (d), 88.4 (d), 61.9 (d), 55.9 (q), 53.3 (t), 48.5 (s), 46.7 (t), 39.4 (t), 29.9 (t).

Beispiel 48:

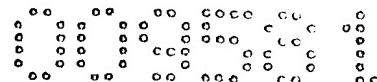
(4a,S,6R8aS)-3-Methoxy-11-Phenyl-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8a). Zu einer Lösung 1.0 g der Verbindung 8 (-)-Norgalanthamin in 50 ml CH_2Cl_2 wurden 0.28 g Phenylbosäure (7.2 mmol), 0.6 ml Pyridin (7.2 mmol), 0.67 g Kupferacetat (3.6 mmol) und ein Molekularsieb (1.0 g) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 3 Tage lang gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit 3 x 10 ml CH_2Cl_2 gewaschen. Das Filtrat wurde 3 x mit 50 ml verdünnter Ammoniaklösung extrahiert. Die vereinigten, wäßrigen Phasen wurden mit 3 x 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert, die organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. MPLC ergab 0.33 g (26.4%) der Verbindung 8a. Schmelzpunkt 178-180°C; ¹H-NMR (CDCl_3) δ 7.18 (m, 2H), 6.82 (m, 3H), 6.67 (dd, $J_1 = 33.8$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, 2H), 6.05 (b, 2H), 4.66 (b, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.19 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.07 (m, 3H), 1.62 (m, 1H); ¹³C-NMR (CDCl_3) δ 158.2 (s), 145.9 (s), 144.5 (s), 133.0 (s), 129.4 (s), 128.9 (d), 128.1 (d), 126.9 (d), 126.1 (d), 121.1 (d), 116.0 (d), 111.4 (d), 88.6 (d), 61.9 (d), 57.0 (t), 55.9 (q), 50.6 (t), 48.2 (s), 32.8 (t), 29.9 (t). Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Beispiel 49:

(4a,S,6R,8aS)-3-Methoxy-11-thiophenyl-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8b). Die Verbindung wurde wie in Verbindung 8a hergestellt, die Reaktionszeit betrug 3 Tage, Ausbeute 0,14 g (28.0%). Nur die von 8a unterschiedlichen NMR-Signale sind beschrieben: ¹H-NMR (CDCl_3) 7.23 (m, 1H), 6.92 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl_3) δ 145.7 (s), 127.6 (d), 126.2 (d), 125.0 (d). Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$) C, H, N.

Beispiel 50:

(4a,S,6R,8aS)-11-Benzoyl-piperidin-4-yl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8c). 1-Benzoyl-piperidin-4-on (0.34 g, 1.7 mmol), 0.47 g Titanisopropylat (1.7 mmol) und 3.6 g (1.3 mmol) der Verbindung 8 wurden 30 min bei 110°C geschmolzen. Nach dem Abkühlen bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von Natriumcyanoborhydrid (65 mg, 0.9 mmol) in trockenem EtOH (10 ml) zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 24 Stunden gerührt.



54

- 21 -

Nach Zugabe von 2 ml Wasser wurde der Niederschlag abfiltriert, das Filtrat eingeengt und der Rückstand mit 20 ml EtOAc verdünnt und erneut filtriert. Die klare Lösung wurde eingeengt. MPLC ergab 0.24 g (38.8%) der Verbindung 8c. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.52-7.31 (m, 5H), 6.65 (b, 2H), 6.08 (m, 2H), 4.64 (b, 1H), 4.22-3.90 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.01-2.62 (m, 5H), 2.10-1.82 (m, 5H), 1.67-1.42 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 170.1 (s), 145.8 (s), 144.0 (s), 136.0 (s), 133.1 (s), 129.4 (d), 128.8 (d), 128.4 (d), 128.3 (d), 127.6 (d), 126.7 (d), 121.6 (d), 111.2 (d), 88.6 (d), 61.9 (d), 55.8 (q), 55.6 (t), 48.3 (t), 30.8 (t), 29.8 (t).

Beispiel 51:

(4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxylicacidphenylester (8e): Zu einer Lösung von 0.50 g der Verbindung 8 (1.74 mmol) in 50 ml CHCl_3 wurden 2.5 g Natriumhydrogenkarbonat (29.8 mmol) und 1.84 ml Phenylchlorformiat (14.6 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde kräftig gerührt und 2 Stunden rückflußgekocht und dann mit Wasser (30 ml) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit 2 x 30 ml CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen mit 1N Salzsäure (30 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingeengt, um das rohe Produkt zu ergeben. MPLC(CH_2Cl_2 :MeOH = 99:1) ergab 0.58 g (84.2%) der Verbindung 8e: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.51-7.04 (m, 5H), 6.82 (dd, $J_1 = 24.0$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 2H), 6.04 (b, 2H), 4.91 (b, 1H), 4.69 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.20 (b, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.43-1.90 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 151.3 (s), 146.6 (s), 145.7 (s), 130.5 (s), 130.1 (s), 129.4 (d), 129.3 (d), 125.9 (d), 125.3 (d), 125.0 (d), 121.6 (d), 111.9 (d), 88.3 (d), 62.8 (d), 57.7 (t), 55.9 (q), 53.4 (t), 49.3 (s), 43.3 (t), 32.7 (t).

Beispiel 52:

(4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carbothionacid-O-phenylester (8f): Zu einer Lösung von 0.50 g der Verbindung 8 (1.74 mmol) in 25 ml CHCl_3 wurden 0.24 ml Chlorothionformiat (1.74 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch unter Stickstoff 1 Stunde lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgetrennt, um ein farbloses Öl zu ergeben, das flashchromatographiert wurde, um 0.50 g (71.2%) der Verbindung 8a zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.48-7.12 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.04 (b, 2H), 5.08 (m, 1H), 4.71 (d, $J = 26.0$ Hz, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 2.51-2.09 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 187.5 und 187.4 (s), 153.8 und 153.7 (s), 146.7 und 146.6 (s), 145.8 und 145.7 (s), 131.3 und 130.6 (s), 130.2 und 129.5 (s), 129.2 und 129.1 (d), 126.0 und 125.9 (d), 125.0 und 124.9 (d), 122.7 und 122.6 (d), 121.6 und 120.4 (d), 115.3 (d), 112.0 (d), 84.4 und 84.2 (d), 63.1 und 62.9 (d), 55.9 (q), 51.5 (t), 49.5 und 49.3 (s), 47.8 (t), 36.9 (t), 33.1 (t).

Beispiel 53:

(4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxylicacid-9-H-fluor-9-ylmethylester (8g): Zu einer Lösung von 0.5 g der Verbindung 8 (1.8 mmol) und 2.5 ml Triethylamin (1.8 mmol) in 20 ml CH_2Cl_2 wurden 0.5 g 9-fluorenylmethyloxycarbonylchlorid (20 mmol) zugegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeengt, der Rückstand mit 80 ml 2 N Salzsäure verdünnt und mit 5 x 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Brine gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, um 0.88 g (99.2%) der Verbindung 8g zu ergeben. Schmelzpunkt 76-79°C; $\alpha_D = -33.0^\circ$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.72 (dd, $J = 13.5$; 5.0 Hz, 1H), 1.80-2.10 (m, 2H), 2.69 (dd, $J = 13.5$; 5.0 Hz, 1H), 3.20-3.45 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.95-4.35 (m, 3H), 4.40-4.52 (m, 2H), 5.78-6.05 (m, 2H), 6.22-6.82 (m, 2H), 7.19-7.82 (m, 8H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 155.1 (s), 144.4 (s), 144.0 (s), 141.4 (s), 134.0 (s), 129.1 (s), 128.1 (s),



SS

- 48 -

128.0 (d), 127.6 (d), 126.4 (d), 124.9 (d), 124.7 (d), 121.0 (d), 119.9 (d), 111.1 (d), 88.3 (d), 66.9 (t), 61.9 (d), 56.0 (q), 51.5 (t), 48.3 (s), 47.3 (d), 45.9 (t), 36.4 (t), 29.7 (t).

Beispiel 54:

1-((4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)pent-4-en-1-on (8h): Zu einer Lösung von 1.0 g der Verbindung 8 (3.7 mmol) und 0.51 ml (3.7 mmol) Triethylamin in 40 ml CH_2Cl_2 /MeOH = 5:2 wurden bei 0°C 0.97 ml (5.1 mmol) Pent-4-enoikanhydrid zugegeben und 20 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 20 ml CH_2Cl_2 verdünnt, mit 2 x 20 ml gesättigter, Natriumhydrogenkarbonatlösung extrahiert. Die vereinigten, wäßrigen Phasen wurden mit 2 x 40 ml CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, um 1.24 g (95.3%) der Verbindung 8h zu ergeben: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.66 (b, 2H), 5.98 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 4.98 (m, 2H), 4.66 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.11 (b, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.17 (t, $J = 17.7$ Hz, 1H), 2.76-2.15 (m, 5H), 1.92 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 171.7 (s), 146.8 (s), 144.6 (s), 137.3 (d), 132.4 (s), 128.1 (s), 128.0 (d), 126.3 (d), 120.3 (d), 114.9 (d), 111.0 (d), 88.2 (d), 61.7 (d), 55.8 (q), 52.7 (t), 48.2 (s), 44.6 (t), 35.7 (t), 33.2 (t), 29.7 (t), 28.8 (t).

Beispiel 55:

1-((4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxamid (8i): Zu einer Suspension von 0.5 g der Verbindung 8 (1.8 mmol) in 25 ml Wasser wurde der pH-Wert mit 2N Salzsäure auf pH = 3 eingestellt und 0.23 g (3.6 mmol) Natriumzyanid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 25 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann der pH-Wert mit konzentriertem Ammoniak auf über 8.5 eingestellt und schließlich mit 3 x 20 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, wäßrigen Phasen wurden mit Brine extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. MPLC (CHCl_3 : MeOH(NH₃) = 95 : 5) ergab 0.38 g (66%) der Verbindung 8i: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.67 (dd, $J = 12.8$; 8.1 Hz, 2H), 6.00 (dd, $J = 15.1$; 10.4 Hz, 2H), 4.68 (b, 1H), 4.51 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.35 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 2.41 (b, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.72 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 158.1 (s), 146.8 (s), 144.5 (s), 132.3 (s), 128.6 (s), 128.0 (d), 126.2 (d), 120.3 (d), 111.1 (d), 88.1 (d), 61.6 (d), 55.8 (q), 51.9 (t), 48.3 (s), 45.6 (t), 36.3 (t), 29.7 (t).

Beispiel 56:

(4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-N¹¹-methyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carbothioamid (8j): Verfahren nach Beispiel ..., Reaktionszeit 4 Stunden, Ausbeute 1.02 g (88%); Schmelzpunkt 229-230°C; $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4t. Anal. C₁₈H₂₂N₂O₃S.0.2 CH₃C₆H₅ C, H, N.

Beispiel 57:

(4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-N¹¹-isopropyl-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxamid (8k): Verfahren A; Reaktionszeit 3 Stunden, Ausbeute 1.86 g (71%); $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4i.

Beispiel 58:

(4a,S,6R,8aS)-N¹¹-t-Butyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxamid (8l): Verfahren A, Reaktionszeit 3 Stunden, Ausbeute 1.63 g (60%); Schmelzpunkt 106-108°C; $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4m.

Beispiel 59:

(4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-N¹¹-2-trifluoromethyl-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxamid (8m): Verfahren A, Reaktionszeit 3 Stunden, Ausbeute 1.63 g (60%); Schmelzpunkt 106-108°C; $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4m.

ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxamid (8m): Verfahren A, Reaktionszeit 5 Stunden, Ausbeute 0.60 g (59%);

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.02 (m, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 153.6 (s), 137.6 (s), 127.6 (d), 126.1 (d), 123.0 und 117.8 (s), 122.3 (d), 119.8 (s), 111.3 (d).

Beispiel 60:

Methyl-(4a,S,6R,8aS)-N¹¹-Cyano-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboximidothioat (8n). Die Verbindung wurde wie für die Verbindung 3bi beschrieben, hergestellt. Reaktionszeit 3 Tage, Ausbeute 0.90 g (33.2%); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.72 (m, 2H), 5.98 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 4.62 (m, 2H), 4.14 (b, 1H), 3.92 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 1.99 (m, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 146.2 (s), 144.9 (s), 131.7 (s), 128.7 (d), 125.8 (s), 125.5 (d), 121.8 (d), 111.2 (d), 88.1 (d), 61.6 (d), 55.8 (q), 51.2 (t), 49.7 (t), 47.9 (s), 29.6 (t), 16.1 (q).

Beispiel 61:

(4a,S,6R,8aS)-11-(Cyclopropylmethyl)-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8o): Verfahren nach Beispiel E, Reaktionszeit 36 Stunden, Ausbeute 0.12 g (29.0%); selbes Gerüst wie 4aa, nur die unterschiedlichen NMR-Signale werden beschrieben.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.48 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.91 (m, 1H), 0.53 (d, J = 12 Hz, 2H), 0.11 (d, J = 6 Hz, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 57.2 (t), 9.8 (d), 4.7 (t), 4.1 (t).

Beispiel 62:

(4a,S,6R,8aS)-11-Allyl-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8p): Die Verbindung wurde wie für die Verbindung 4ab beschrieben, hergestellt. Reaktionszeit 3 Stunden, Ausbeute 94 mg (81.3%); ¹H-NMR und ¹³C-NMR waren identisch für 4ab. Anal. C₁₆H₁₉NO₃.1.05 CH₂Cl₂ C, H, N.

Beispiel 63:

3-((4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)ethannitril (8r): Verfahren wie in Beispiel E, Reaktionszeit 2 Stunden, Ausbeute 1.67 g (61.1%); Schmelzpunkt 169-171°C; ¹H-NMR und ¹³C-NMR waren identisch mit Verbindung 4ad. Anal. (C₁₈H₂₀N₂O₃.0.67 H₂O) C, H, N.

Beispiel 64:

1-(2-Phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-2-((4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)-1-ethanon (8s): Verfahren wie in Beispiel E, Reaktionszeit 3 Tage, Ausbeute 0.68 g (37.8%); Schmelzpunkt 85-89°C; α_D = -169.3°, gleiches Gerüst wie 4aa, nur unterschiedliche NMR-Signale werden beschrieben: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.21 (m, 2H); 6.68 (m, 3H) 5.0 (s, 1H), 4.47 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.63 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.04 (m, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 168.0 und 167.6 (s), 146.4 (d), 144.1 (s), 127.7 (d), 127.5 (d), 112.5 (d), 112.4 (d), 67.0 (t), 57.0 und 56.8 (d), 56.8 und 56.6 (t), 51.8 und 51.6 (t), 36.6 (t); 33.7 und 33.6 (t). Anal. (C₂₉H₃₃N₃O₄.0.33 H₂O) C, H, N.

Beispiel 65:

(4a,S,6R,8aS)-11-(3-Aminoethyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8t): Verfahren nach Beispiel F, Reaktionspartnerverbindung 8r; Reaktionszeit 18 Stunden, Ausbeute 1.01 g (66.1%); Schmelzpunkt 72-75°C; α_D = -71.58°, ¹H-NMR und ¹³C-NMR waren identisch mit Verbindung 4af. Anal. (C₁₈H₂₄N₂O₃.0.65 EtOH.0.05 CH₂Cl₂) C, H, N.

Beispiel 66:



57

- 50 -

(4a,S,6R,8aS)-11-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8u): Verfahren nach Beispiel E, Reaktionszeit 2 Tage, Ausbeute 1.77 g (63.6%); Schmelzpunkt 101-104°C; $\alpha_D^{20} = -110.9^\circ$; $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4ag. Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.15 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

Beispiel 67:

(4a,S,6R,8aS)-11-(2-Phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl-ethyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8v): Verfahren nach Beispiel F, Reaktionspartnerverbindung 8s, Reaktionszeit 30 min, Ausbeute 0.26 g (50.8%); Schmelzpunkt 72-75°C; $\alpha_D^{20} = -131.6^\circ$; $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4ah. Anal. ($\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.35 \text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.5 \text{Et}_3\text{N}$) C, H, N.

Beispiel 68:

3-((4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-yl)propanacid (8w): Eine Lösung von 8w (0.5 g, 1.25 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (20 ml) in Trifluoracetic acid (5 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt und ergab ein Konzentrat von 0.37 g (64.5%) von 8w: gleiches Gerüst wie 4aa, nur unterschiedliche NMR-Signale werden beschrieben: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.95 (b, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.25 (m, 2H).

Beispiel 69:

t-Butyl-3-((4a,S,6R,8aS)-6-Hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-propanoat (8x): Verfahren B, Reaktionszeit 6 Stunden, Ausbeute 0.74 g (53.2%); $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4aj.

Beispiel 70:

(4a,S,6R,8aS)-11-(3-Hydroxypropyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8z): Verfahren E, Reaktionszeit 4 Tage, Ausbeute 0.32 g (56.7%); $\alpha_D = 90.0^\circ$; $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4an.

Beispiel 71:

(4a,S,6R,8aS)-11-((3-Dimethylamino)propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8aa): Verfahren E, Reaktionszeit 24 Stunden, Ausbeute 0.45 g (51.6%); selbes Gerüst wie 4aa, nur die unterschiedlichen NMR-Signale werden beschrieben. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.50 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.82 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 55.6 (t), 53.4 (t), 45.0 (q); 25.3 (t).

Beispiel 72:

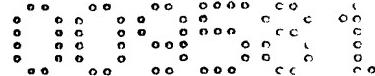
(4a,S,6R,8aS)-3-Methoxy-11-(3-piperidin-1-yl-propyl)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8ab): Verfahren E, Reaktionszeit 3 Tage, Ausbeute 1.77 g (54.7%); Schmelzpunkt 84-92°C; $\alpha_D^{20} = -50.64$; $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4an. Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 3\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$) C, H, N.

Beispiel 73:

(4a,S,6R,8aS)-11-(3-2-(4-Fluor)phenyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl-propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (8ac): Verfahren E, Reaktionszeit 4 Tage, Ausbeute 1.77 g (59.3%); Schmelzpunkt 84-92°C; $\alpha_D^{20} = -50.64$; $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ waren identisch mit Verbindung 4aq. Anal. ($\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 2 \text{Et}_3\text{N}$) C, H, N.

Beispiel 74:

(4a,R,6S,8aR)-3-Methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, (+)



58

- 51 -

Norgalanthamin (9) wurde angefertigt und beschrieben für 8: Ausbeute 5.35 g (74.2%); ^1H -NMR und ^{13}C -NMR waren identisch mit Verbindung 8.

Beispiel 75:

(4a,R,6S,8aR)-6-Hydroxy-N¹¹-isopropyl-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxamid (9a): Verfahren A, Reaktionszeit 3 Stunden; Ausbeute 1.03 g (79%); ^1H -NMR und ^{13}C -NMR waren identisch mit Verbindung 4l.

Beispiel 76:

(4a,R,6S,8aR)-N¹¹-t-Butyl-6-hydroxy-3-methoxy-5,6,9,10-tetrahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11(12H)-carboxamid (9b): Verfahren A, Reaktionszeit 3 Stunden; Ausbeute 0.85 g (63%); ^1H -NMR und ^{13}C -NMR waren identisch mit Verbindung 4m.

Beispiel 77:

(4a,R,6S,8aR)-3-Methoxy-11-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (9c): Verfahren E, Reaktionszeit 2 Tage; Ausbeute 0.12 g (53.2%); ^1H -NMR und ^{13}C -NMR waren identisch mit Verbindung 4ag.

Beispiel 78:

(4a,R,6S,8aR)-11-((3-Dimethylamino)propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (9d): Verfahren E, Reaktionszeit 22 Stunden; Ausbeute 0.19 g (44.6%); ^1H -NMR und ^{13}C -NMR waren identisch mit Verbindung 8aa.

Verbindung 79:

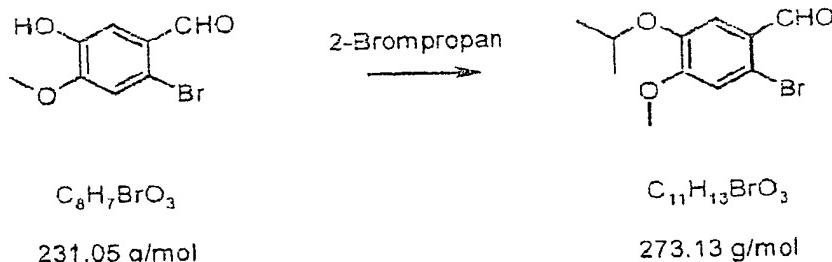
(4a,R,6S,8aR)-11-(3-piperidin-1-yl-propyl)-3-methoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (9e): Verfahren E, Reaktionszeit 20 Stunden; Ausbeute 0.33 g (75.0%); ^1H -NMR und ^{13}C -NMR waren identisch mit Verbindung 4ap.

- 59 -
- 41 -

Beispiel 80:

Schritt 1:

2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)benzaldehyd



2-Brom-5-hydroxy-4-methoxybenzaldehyd (100,0 g, 433 mmol), 2-Bromopropan (160,0 g, 1,30 mol) und Kaliumcarbonat (300 g, 2,16 mol, wasserfrei, frisch gemahlen) werden in Acetonitril (1200 ml) 48 Stunden bei 60°C gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand zwischen Wasser (800 ml) und Ether (800 ml) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (2 x 300 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 500 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 500 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und der nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand aus Methanol (500 ml) umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form blaßrosafarbener Kristalle (98,1 g, 83%).

Schmp.: 75-76°C

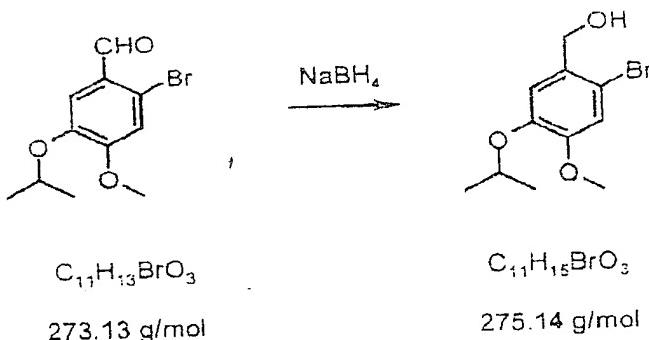
DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 3:1, R_f = 0,75

¹H NMR (CDCl₃): δ 10.13 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 4.61 (Septett, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 1.38 (d, J = 6.4, Hz 6 H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 190.8 (d), 155.6 (s), 147.1 (s), 126.4 (s), 120.0 (s), 115.8 (d), 113.7 (d), 71.5 (d), 56.4 (q), 21.8 (q)

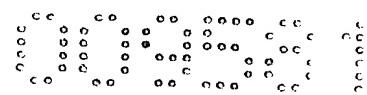
Schritt 2:

2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)benzolmethanol



Zu einer Suspension von Natriumborhydrid (1.67 g, 44.1 mmol) in wasserfreiem Ethanol (60 ml) wird bei 15°C 2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)benzaldehyd (6.0 g, 22.0 mmol) innerhalb von 15 Minuten in Substanz zugegeben und die Mischung eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wird zwischen gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (60 ml) und Ether (100 ml) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (3



x 40 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1 x 100 ml), Wasser (1 x 100 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 100 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und filtriert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (5.575 g, 95%).

Schmp.: 67-69°C

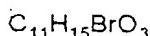
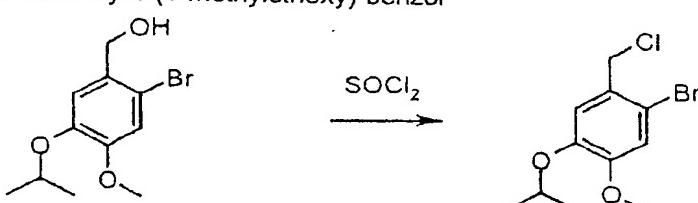
DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 4:1, R_f = 0,25

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.00 (s, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 4.50 (Septett, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.05 (s, 1 H), 1.34 (d, J = 6.4, Hz 6 H);

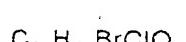
¹³C NMR (CDCl₃): δ 150.1 (s), 146.5 (s), 131.8 (s), 116.1 (s), 115.9 (d), 112.6 (s), 71.7 (t), 64.3 (d), 56.0 (q), 21.8 (q)

Schritt 3:

1-Brom-2-(chlormethyl)-5-methoxy-4-(1-methylethoxy)-benzol



275.14 g/mol



293.59 g/mol

Zu 2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)benzolmethanol (5.63 g, 20.5 mmol) in absolutem CH₂Cl₂ (60 ml) wird Thionylchlorid (20 ml) in absolutem CH₂Cl₂ (10 ml) innerhalb von 10 Minuten zugeropft und 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird zwischen Ether (100 ml) und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (100 ml) verteilt, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 100 ml), Wasser (1 x 100 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 100 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (5.72 g, 95%).

Schmp.: 68-70°C

DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 3:1, R_f = 0,9

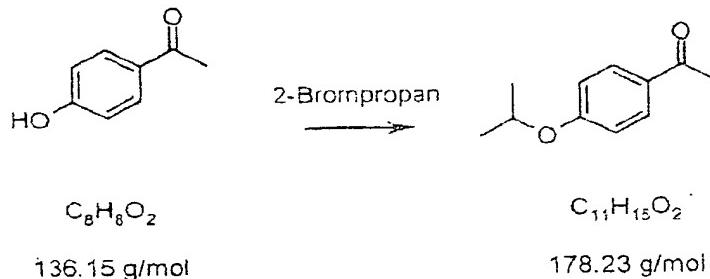
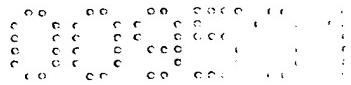
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.05 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 4.51 (Septett, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 1.37 (d, J = 6.4, Hz 6 H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 151.2 (s), 146.8 (s), 128.5 (s), 117.7 (s), 116.1 (d), 114.8 (s), 71.9 (t), 56.2 (d), 64.4 (q), 21.9 (q)

Schritt 4:

1-[4-(1-Methylethoxy)phenyl]ethanon

61
- 43 -



1-(4-Hydroxyphenyl)ethanon (12.7 g, 93.2 mmol), 2-Bromopropan (57.3 g, 466 mmol) und Kaliumcarbonat (62.2 g, 466 mmol, wasserfrei, frisch gemahlen) werden in absolutem Acetonitril (150 ml) 24 Stunden bei 60°C gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand zwischen Wasser (200 ml) und Ether (200 ml) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (2 x 80 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2 x 100 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 100 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und filtriert. Auf diese Weise erhält man nach Abdestillieren des Lösungsmittels das Produkt in Form farbloser Kristalle (16.8 g, 99%).

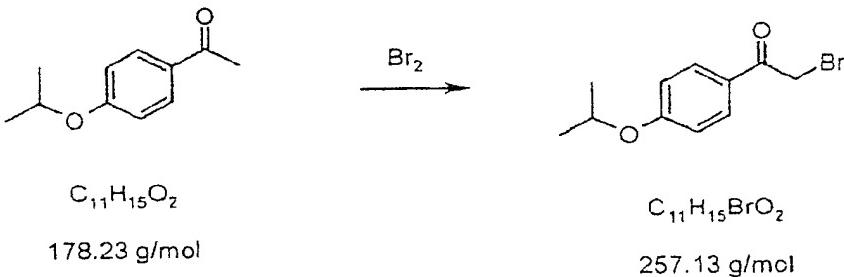
Schmp.: 36-80°C

DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 4:1, R_f = 0,5

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.82 (d, J = 9.5 Hz, 2 H), 6.88 (d, J = 9.5 Hz, 2 H), 4.63 (Septett, J = 6.4 Hz, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196.7 (s), 161.9 (s), 130.5 (d), 129.8 (s), 115.0 (d), 70.0 (d), 26.2 (q), 21.8 (q)

Schrift 5:

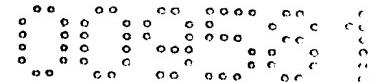


Zu einer Lösung von 1-[4-(1-Methylethoxy)phenyl]ethanon (10.0 g, 56.0 mmol) in absolutem Dioxan (100 ml) wird Brom (11.7 g, 73.5 mmol) in absolutem Dioxan (70 ml)/absolutem Ether (100 ml) innerhalb einer Stunde zugetropft und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Natriumsulfit (5.0 g) in Wasser (100 ml) versetzt, die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase mit Ether (3 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 100 ml), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 150 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und der nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand unter einem Gemisch aus Petrolether (25 ml) und Cyclohexan (25 ml) bei -20°C kristallisiert. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser, sich rasch dunkel verfärbender Kristalle (8.80 g, 59%).

Schmp.: 36-37°C

DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 4:1, R_f = 0,7

62
- 44 -

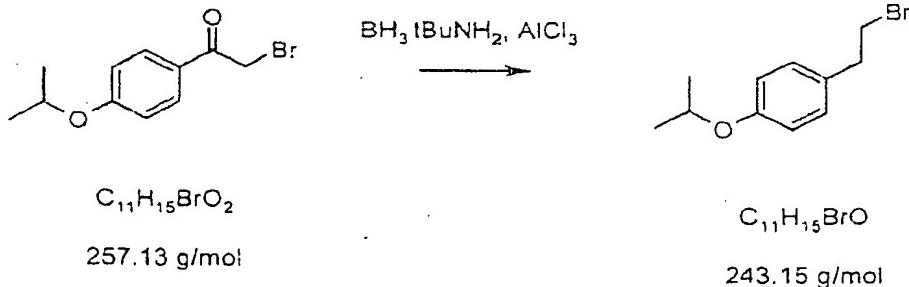


¹H NMR (CDCl₃): δ 7.93 (d, J = 9.5 Hz, 2 H), 6.92 (d, J = 9.5 Hz, 2 H), 4.63 (Septett, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 6 H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 189.8 (s), 162.7 (s), 131.4 (d), 126.4 (s), 115.3 (d), 70.3 (d), 30.7 (t), 21.9 (q)

Schritt 6:

1-(2-Bromethyl)-4-(1-methylethoxy)benzol



Zu einer Suspension von wasserfreiem Aluminiumchlorid (5.70 g, 43.0 mmol) in absolutem CH₂Cl₂ (100 ml) wird bei 5°C tert.-Butylamin-Borankomplex (7.45 g, 85.0 mmol, Pellets oder Pulver) zugegeben. Nach 15 Minuten wird 2-Brom-1-[4-(1-methylethoxy)phenyl]-ethanon (7.30 g, 28.4 mmol) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (50 ml) innerhalb von 30 Minuten zugetropft.

Das Gemisch wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 0.1 N Salzsäure (100 ml) versetzt und die wäßrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 0.1 N Salzsäure (2 x 50 ml), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 50 ml) und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen (1 x 100 ml), getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und der nach Ein dampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand durch Kugelrohrdestillation (0.05 mbar/80°C) gereinigt, wobei das Produkt als farbloses Öl (5.81 g, 83%) erhalten wird.

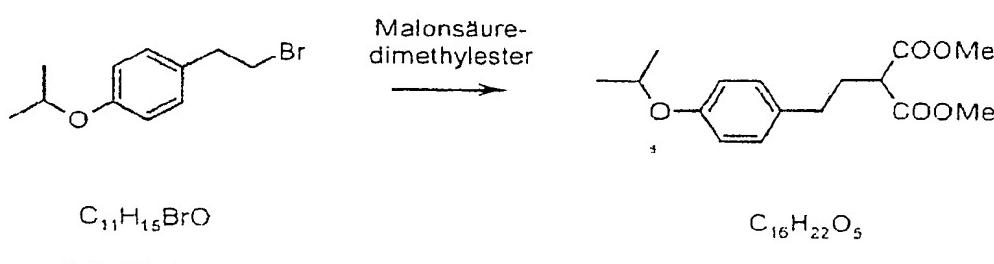
DC: Petrolether, R_f = 0,35

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.18 (d, J = 9.5 Hz, 2 H), 6.87 (d, J = 9.5 Hz, 2 H), 4.53 (Septett, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.53 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.08 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6 H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 156.7 (s), 130.7 (s), 129.5 (d), 115.8 (d), 69.8 (d), 38.5 (t), 33.2 (t), 21.9 (q)

Schritt 7:

2-[2-[4-(1-Methylethoxy)phenyl]ethyl]propandisäuredimethylester



1-(2-Bromethyl)-4-(1-methylethoxy)benzol (19.0 g, 78.1 mmol), Malonsäuredimethylester (40.0 g, 300 mmol) und Kaliumcarbonat (42.0 g, 300 mmol, wasserfrei, frisch vermahlen) in absolutem DMF (400 ml) werden 10 Stunden bei 70°C gerührt.

Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand zwischen Wasser (250 ml) und Ether (250 ml) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (1 x 100 ml) extrahiert, die ver-

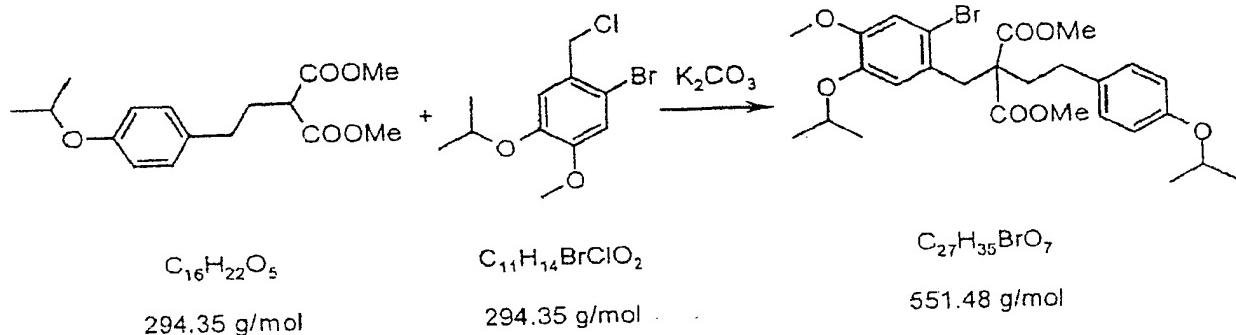
einigten organischen Phasen mit Wasser (3 x 200 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 150 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und überschüssiger Malonsäuredimethylester aus dem der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltenen Rückstand abdestilliert (160°C/15 mbar).

Das Rohprodukt wird mittels Kugelrohrdestillation (140°C/0,001 mbar) gereinigt, wodurch das Produkt als farbloses Öl erhalten wird (18.9 g, 82%).

DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 9:1, R_f = 0,4
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.08 (d, J = 10 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 10 Hz, 2 H), 4.50 (Septett, J = 6.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.19 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.65 - 2.47 (m, 2H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6 Hz, 6H);
¹³C NMR (CDCl₃): δ 169.8 (s), 156.3 (s), 132.3 (s), 129.4 (d), 115.9 (d), 69.9 (d), 52.5 (q), 50.8 (d), 32.4 (t), 30.6 (t), 22.1 (q)

Schritt 8:

2-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]methyl-2-[2-[4-(1-methylethoxy)phenyl]ethyl]propanidisäuremethylester



2-[2[4-(1-Methylethoxy)phenyl]ethyl]propanidisäuredimethylester (18.9 g, 64.2 mmol), 1-Brom-2-(chlormethyl)-4-(1-methylethoxy)-5-methoxybenzol (18.9 g, 64.2 mmol) und Kaliumcarbonat (45.0 g, 321 mmol, wasserfrei, frisch vermahlen) in absolutem DMF (300 ml) werden 12 Stunden bei 60°C gerührt.

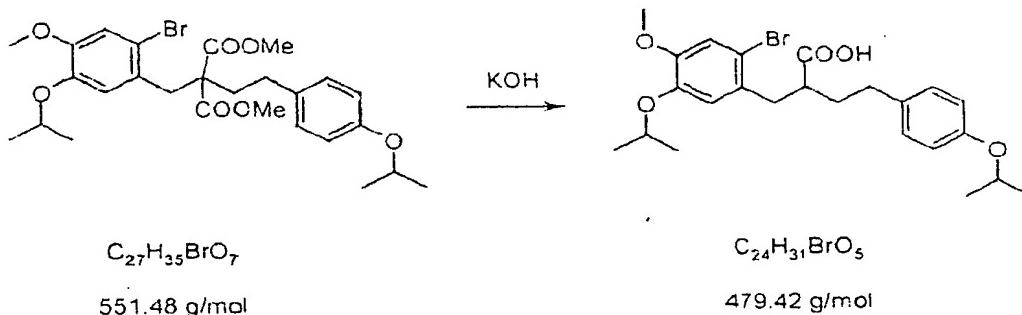
Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird zwischen Wasser (250 ml) und Ether (250 ml) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (1 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 200 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (150 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Nach Trocknen am Hochvakuum erhält man das Produkt als farbloses Öl (33.7 g, 95%).

DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 9:1, R_f = 0,5
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.04 (s, 1 H), 7.01 (d, J = 10 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 10 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H); 4.47 (Septett, J = 6.5 Hz, 1H), 4.36 (Septett, J = 6.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.48 (s, 2H), 2.65 - 2.47 (m, 2H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 12 H);
¹³C NMR (CDCl₃): δ 171.4 (s), 156.1 (s), 149.8 (s), 146.2 (s), 133.0 (s), 129.3 (s), 129.1 (d), 118.2 (s), 116.2 (d), 116.0 (d), 115.8 (d), 69.7 (d), 58.7 (s), 55.9 (q), 52.3 (q), 37.4 (t), 34.5 (t), 29.9 (t), 21.95 (q), 21.9 (q)

Schritt 9:

Alpha-[[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-4-(1-methylethoxy)benzolbutansäure



2-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]methyl-2-[2-[4-(1-methylethoxy)-phenyl]ethyl]-propandisäuredimethylester (33.7 g, 61.1 mmol) und Kaliumhydroxid (17.5 g, 312 mmol) werden in Ethanol (150 ml)/Wasser (30 ml) 12 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird mit konzentrierter Salzsäure bis auf einen pH von 1 angesäuert und eine Stunde unter Rückfluß gehalten.

Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wird zwischen Wasser (250 ml) und Ether (250 ml) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (2 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser neutralgewaschen, mit gesättigter Kochsalzlösung (150 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und filtriert. Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wird im Kugelrohr 30 Minuten bei 140°C decarboxyliert und anschließend bei 150°C/0,005 mbar destilliert. Auf diese Weise wird das Produkt in Form farbloser Kristalle (27.5 g, 94%) erhalten.

Schmp.: 114-116°C

DC: Chloroform : Methanol = 9:1, R_f = 0.65

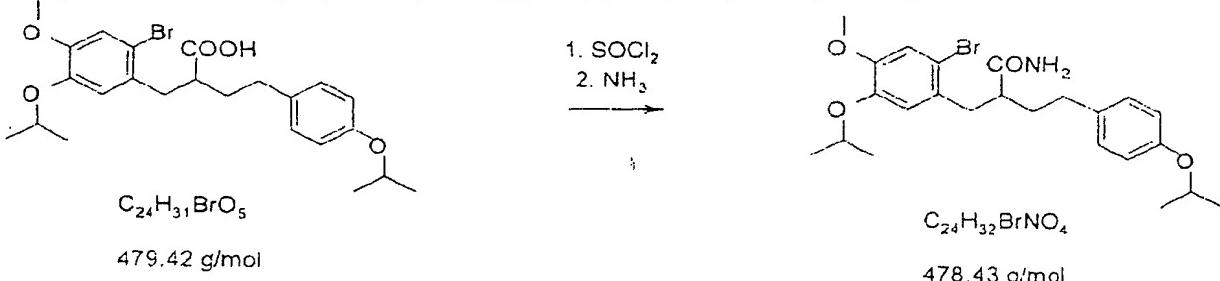
^1H NMR (DMSO-d₆): δ 7.09, (s, 1H), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.69 - 4.37 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.00 - 2.33 (m, 5H), 1.99 - 1.58 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 12H);

^{13}C NMR (DMSO-d₆): 176.0 (s), 155.6 (s), 149.3 (s), 145.8 (s), 133.1 (s), 130.3 (s), 129.1 (d), 118.1 (d),

116.0 (d), 115.5 (s), 114.1 (d), 70.6 (d), 69.0 (d), 55.8 (q), 44.9 (d), 33.5 (t), 31.9 (t), 21.85 (q), 21.8 (q)

Schritt 10:

Alpha[[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-4-(1-methylethoxy)benzolbutansäureamid



Zu Alpha[[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-4-(1-methylethoxy)-benzolbutansäure (10.0 g, 20.8 mmol) in CH₂Cl₂ (100 ml) wird Thionylchlorid (50 ml) bei 0°C innerhalb von 15 Minuten zugetropft und das Gemisch zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in absolutem Formamid (15 ml) aufgenommen und bei 0°C mit Ammoniak in Formamid (100 ml einer bei dieser Temperatur gesättigten Lösung) versetzt. Das Gemisch wird eine Stunde bei 0°C gerührt und auf Wasser (1500 ml)

65
- 27 -

gegossen.

Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und mit Wasser (4 x 400 ml) digeriert. Auf diese Art wird das Produkt in Form farbloser Kristalle (9.21 g, 92%) erhalten.

Schmp.: 154-156°C

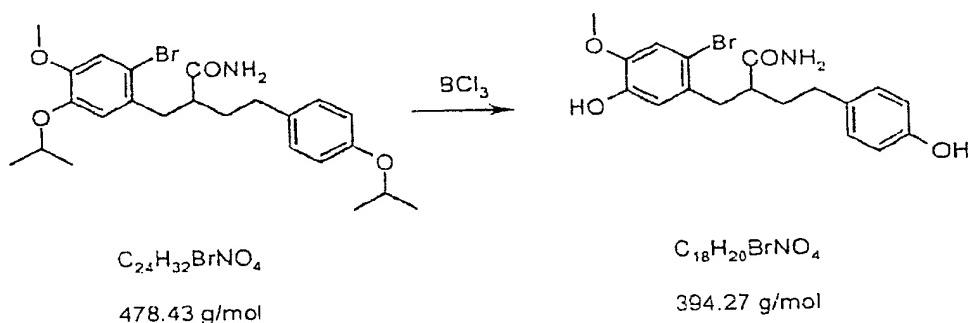
DC: CH_2Cl_2 : Methanol = 9 : 1, Rf = 0.7

^1H NMR (DMSO-d₆): δ 7.32 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.68 - 4.32 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.00 - 2.62 (m, 2H), 2.00 - 1.58 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 12H);

^{13}C NMR (DMSO-d₆): 175.8 (s), 155.5 (s), 149.1 (s), 145.8 (s), 133.5 (s), 130.9 (s), 129.9 (d), 118.1 (d), 115.8 (d), 115.5 (s), 114.1 (d), 70.9 (d), 69.0 (d), 55.8 (q), 45.9 (d), 34.2 (t), 32.1 (t), 21.85 (q), 21.8 (q)

Schritt 11:

Herstellung von Alpha[[2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl]methyl]-4-hydroxybenzolbutansäureamid



Zu einer Lösung von Alpha[[2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl]methyl]-4-hydroxybenzolbutansäureamid (9.30 g, 19.4 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (150 ml) wird bei -78°C Bortrichlorid (40 ml, 1.6 M in CH_2Cl_2) zugetropft und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Stunden gerührt.

Man versetzt mit Wasser (300 ml) und destilliert das organische Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab, wobei das Rohprodukt kristallin ausfällt, das abfiltriert und mit Wasser (6 x 200 ml) und Diisopropylether (2 x 40 ml) digeriert wird. Dabei erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (6.76 g, 88%).

Schmp.: 177 - 179°C

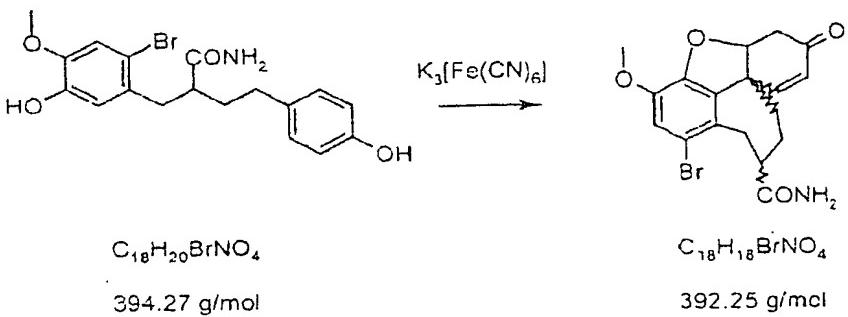
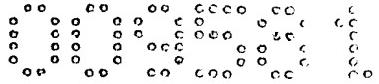
DC: CH_2Cl_2 : Methanol = 9 : 1, Rf = 0.4

^1H NMR (DMSO-d₆): δ 9.18 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.66 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.92 - 2.38 (m, 4H);

^{13}C NMR (DMSO-d₆): δ 175.6 (s), 155.5 (s), 147.0 (s), 145.8 (s), 131.3 (s), 129.9 (s), 129.8 (d), 117.9 (s), 115.8 (d), 115.0 (d), 11.9 (d), 56.0 (q), 48.1 (d), 37.6 (t), 37.0 (t)

Schritt 12:

1-Brom-4a, 5, 9, 10, 11, 12-hexahydro-3-methoxy-6-oxa-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-11-carbonsäureamid



α -[[2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl]methyl]-4-hydroxybenzolbutansäureamid (3.00 g, 7.61 mmol) wird in Chloroform (300 mL) suspendiert und mit einer Lösung von Kaliumhexacyanoferrat(III) (13.2 g, 40.0 mmol) in Kaliumcarbonatlösung (75 mL, zehnprozentig) versetzt.

Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 40 Minuten heftig gerührt und über Hyflo filtriert. Die wäßrige Phase wird mit Chloroform (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 200 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 150 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Kieselgel), filtriert und das nach Eindampfen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Essigsäureethylester) gereinigt. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (0.36 g, 12 %).

DC: Chloroform : Methanol = 9 : 1, Rf = 0.4 und 0.5

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.00 (s, 1H); 6.86 (dd, J = 12 Hz, J = 1 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 1 Hz, 1H), 5.02 (bs, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.62 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 16 Hz, J = 3 Hz, 1H), 3.08 – 2.89 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 16 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.62 – 1.70 (m, 5H)

^{13}C NMR ($DMSO-d_6$): δ 202.5 (s), 184.9 und 179.1 (s), 146.5 und 146.1 (d), 145.0 und 145.9 (s), 143.3 und 142.0 (s), 132.0 und 131.8 (s), 128.9 und 128.0 (s), 126.7 und 126.2 (d), 116.3 und 115.0 (s), 114.4 (d), 87.4 und 87.3 (d), 56.0 (q), 49.5 und 49.3 (s), 45.3 (d), 37.3 und 37.0 (t), 35.4 (t), 34.4 (t), 30.4 (t)

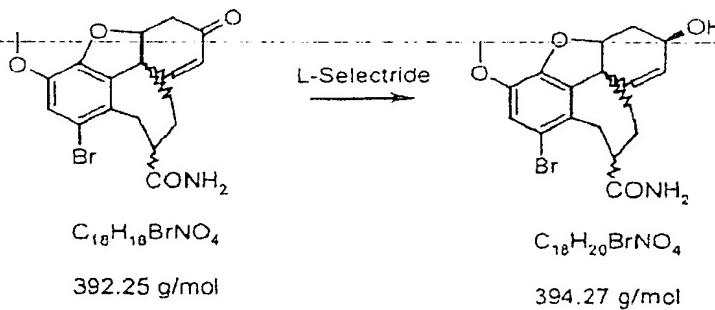
Tieferlaufendes Diastereomeres

1H NMR ($CDCl_3$): δ 6.70 – 6.85 (m, 2H), 6.07 – 5.91 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.86 (t, J = 15 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 16 Hz, J = 3 Hz, 1H), 2.30 – 1.60 (m, 9H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 146.4 (s), 143.9 (s), 133.7 (s), 128.5 (s), 128.1 (d), 127.5 (d), 123.3 (d), 111.7 (d), 88.9 (d), 62.4 (d), 56.3 (q), 52.8 (d), 48.3 (s), 45.1 (t), 35.8 (t), 35.6 (t), 30.4 (t)

Beispiel 81:

1-Brom-4a, 5, 9, 10, 11, 12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-11-carbonsäureamid



Zu einer Suspension von 1-Brom-4a, 5, 9, 10, 11, 12-hexahydro-3-methoxy-6-oxa-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-11-carbonsäureamid (860 mg, 2.19 mmol) in absolutem THF (5 mL) wird bei 0 °C L-Selectride® (6.6 mL, 6.6 mmol, 1 M in THF) innerhalb von 15 Minuten zugegeben und das Gemisch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man hydrolysiert mit Wasser (3 mL) und verteilt zwischen Wasser (10 mL) und Essigsäureethylester (10 mL), extrahiert die wäßrige Phase mit Essigsäureethylester (3 x 5 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 1 N Salzsäure (3 x 10 mL), Wasser (2 x 10 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1 x 10 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 10 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und reinigt das nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Essigsäureethylester). Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (741 mg, 86 %).

DC: Chloroform : Methanol = 9 : 1, R_f = 0.35 und 0.45

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.92 (s, 1H), 6.10 – 5.89 (m, 2H), 5.82 – 5.53 (m, 2H), 4.54 (s, 1H),

4.13 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.51 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 17 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.96 – 2.84 (m, 1H),

2.65 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 16 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.44 – 1.40 (m, 9H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 177.7 und 175.2 (s), 145.3 (s), 145.7 (s), 144.2 (s) und 143.9 (s), 133.8 und 134.2 (s),

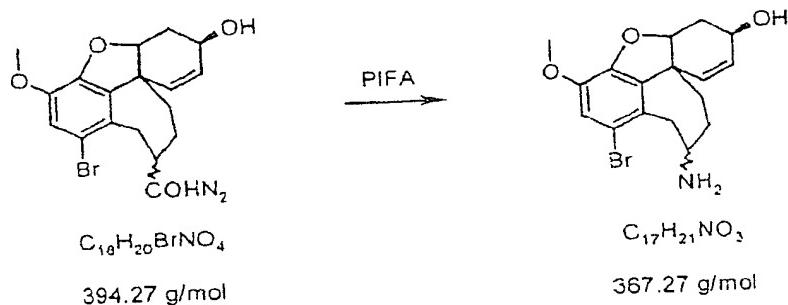
128.3 und 128.2 (d), 126.5 (d), 116.1 und 115.9 (s), 115.3 und 115.1 (d), 88.5 (d), 61.8 (d), 56.1 (q), 49.1

und 49.0 (s), 46.0 (d), 41.9 (t), 35.9 und 35.7 (t), 29.8 und 29.6 (t), 28.8 und 26.2 (t)

und 49.0 (s), 46.0 (d), 41.9 (t), 35.9 und 35.7 (t), 29.8 und 29.6 (t), 28.8 und 26.2 (t)

Beispiel 82:

11-Amino-1-brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-6-ol



Bis(trifluoracetoxy)iodobenzol (PIFA, 787 mg, 1.78 mmol) wird in Acetonitril (3.5 ml, HPLC-Qualität) gelöst und mit Wasser (3.5 ml, HPLC-Qualität) versetzt. Danach wird 1-Brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-11-carbonsäureamid innerhalb von 2 Stunden in Substanz zugegeben und das Gemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in Chloroform (5 ml) aufgenommen, filtriert und durch Säulenchromatographie (30 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1) gereinigt. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (490 mg, 75%).

DC: Chloroform : Methanol = 9 : 1, R_f = 0.2 und 0.25

¹H NMR (MeOH-d₄): δ 7.07 (s, 1H), 6.12 – 5.87 (m, 2H), 5.82 – 5.53 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.14 (s, 1H),

3.80 (s, 3H), 3.59 (d, J = 20 Hz, 1H), 3.14 – 2.92 (m, 1H), 2.47 (d, J = 17 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.01 – 2.62

(m, 2H);

¹³C NMR (MeOH-d₄): δ 148.3 und 148.2 (s), 146.5 und 146.1 (s), 135.8 (s), 129.9 und 129.3 (s), 128.5

und 127.9 (d), 125.9 und 123.9 (d), 118.4 und 118.1 (s), 116.9 und 116.0 (d), 118.4 und 118.0 (s), 116.8

und 116.0 (d), 89.0 und 88.9 (d), 62.4 und 62.3 (d), 57.2 (q), 50.6 und 50.4 (s), 49.8 (d), 38.5 (t), 36.0 und

33.0 (t), 31.8 und 31.0 (t), 31.4 und 28.3 (t)

Beispiel 83:

11-Amino-4a, 5, 9, 10, 11, 12-hexahydro-3-methoxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-6-ol

Herstellung der Kupfer-Zink-Legierung

Zinkpulver (600 mg) und Kupfer(I)iodid werden unter Argon in Wasser (4 mL) und Ethanol (4 mL) 45 Minuten im Ultraschallbad umgesetzt, wobei eine tiefschwarze, feinpulvrige Suspension entsteht.

Debromierung

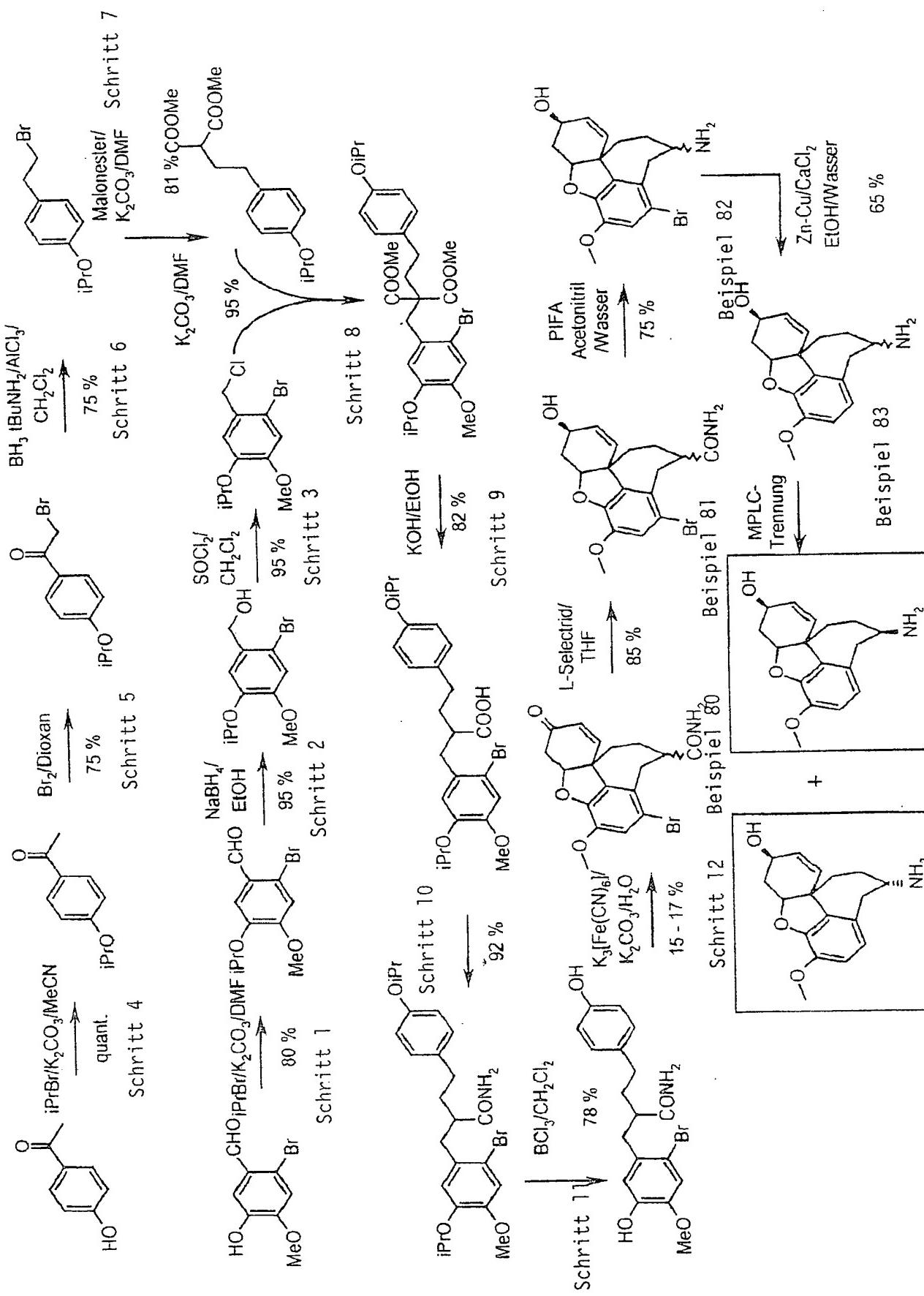
11-Amino-1-brom-4a, 5, 9, 10, 11, 12-hexahydro-3-methoxy-6H-benzo [a]cyclohepta[hi]benzofuran-6-ol (80 mg, 0.22 mmol) und Calciumchlorid (300 mg, 2.7 mmol) werden in Substanz zu der entstandenen Suspension zugegeben und das Gemisch 12 Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Man versetzt mit konzentrierter wäßriger Ammoniaklösung (1 mL), entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, nimmt den Rückstand in Chloroform (15 mL) auf, filtriert und reinigt den nach Eindampfen des Filtrats am Rotationsverdampfer erhaltenen Rückstand durch Säulenchromatographie (30 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1). Auf diese Weise lassen sich beide optischen Isomere trennen (10 mg, 0.04 mmol Isomer A; 26 mg, 0.09 mmol Isomer B; gesamt 36 mg, 59 %) und als farbloser Schaum gewinnen.

Höherlaufendes Diastereomeres

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.73-6.62 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.57 (s, 1H), 3.22 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 16 Hz, J = 6.5 Hz, 1H), 2.24 – 1.60 (m, 9H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 146.2 (s), 144.3 (s), 133.6 (s), 128.4 (s), 128.1 (d), 127.2 (d), 124.8 (d), 111.9 (d), 89.0 (d), 62.6 (d), 56.3 (q) 49.0 (s), 48.3 (d), 41.8 (t), 32.5 (t), 30.4 (t), 30.4 (t)

Schema zum Beispiel 83:



Beispiel 83a

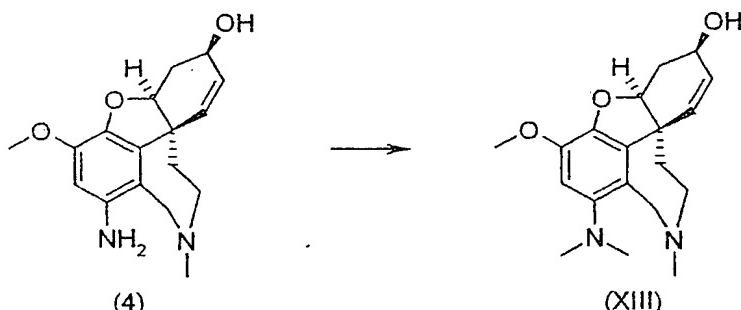
Beispiel 83b

Vorschrift:

SUBSTITUTION IN POSITION 1

Direkte Einführung neuer Substituenten

3.2.1.1 [4aS-(4 α ,6 β ,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-(N,N-dimethylamino)-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 1-(N,N-Dimethylamino)-galanthamin (MH-7)



320 mg (1.06 mmol) 1-Aminogalanthamin (4)
 0.50 ml Ameisensäure in 2 ml Wasser
 0.25 ml Formaldehyd (37%)

Unter Magnetrührung wurden alle Reaktanden, gelöst in 10 ml Wasser, zusammen auf 70°C erwärmt. Nach 4.5 h wurde mit konz. aq. Ammoniak basisch gemacht, wobei ein weißer Niederschlag in gelber Lösung ausfiel. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat erschöpfend extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.

Das resultierende Substanzgemisch wurde auf einer Kieselgelsäule ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 1:1$) aufgetrennt und anschließend im Hochvakuum mittels Kugelrohr destilliert.

Ausbeute: 0.17 g (0.52 mmol = 49% d. Th.) hellgelbes Öl

$C_{18}H_{26}N_2O_3$ [330.43]

PC: $R_f = 0.49$ (CHCl₃ : MeOH = 1:1)

B.p.: 180°C / 0.01 Torr

$$\alpha D^{20} \quad [c=0.1 \text{ CHCl}_3] = -156.36^\circ$$

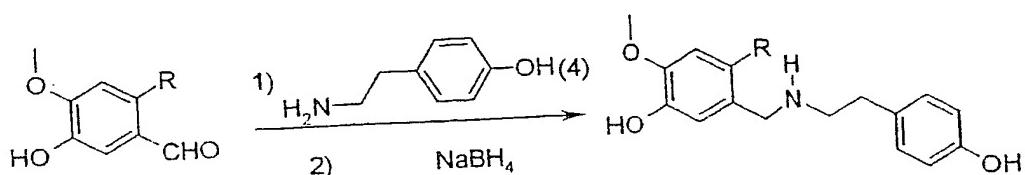
EID-Nummern:

¹H: MHEM0E 016, ¹³C: MHEM1E 002, DEPT: MHEM2E 002

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.57 (s, 1 H), 6.08 (dd, *J* = 10.3, 1.0 Hz, 1H) , 5.97 (dd, *J* = 10.3, 4.8 Hz, 1 H), 4.56 (bs, 1 H), 4.45 (d, *J* = 15.1 Hz, 1 H), 4.12 (bs, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.55 (d, *J* = 15.1 Hz, 1 H), 3.12 (td, *J* = 13.1, 1.7 Hz, 1 H), 2.97 (dt, *J* = 14.1, 3.5 Hz, 1 H), 2.72-2.53 (m, 1 H), 2.58 (s, 6 H), 2.44 (s, 3 H), 2.12-1.98 (m, 2 H), 1.62 (ddd, *J* = 13.6, 3.8, 2.1 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 147.1 (s), 143.2 (s), 142.0 (s); 133.7 (s), 127.3 (d), 127.2 (d), 124.2 (s), 103.9 (d), 88.3 (d), 62.0 (d), 55.9 (q), 54.4 (t), 54.1 (t), 48.4 (s) 45.7 (q), 44.2 (q), 34.8 (t), 29.8 (t)

Beispiel 84:

Kondensation und Reduktion: Allgemeine Arbeitsvorschrift



1 eq. 2-Methyl-4-methoxy-5-hydroxybenzaldehyd
bzw. 2,4-Dimethoxy-5-hydroxybenzaldehyd

1 eq. Tyramin

0.8 eq. Natriumborhydrid

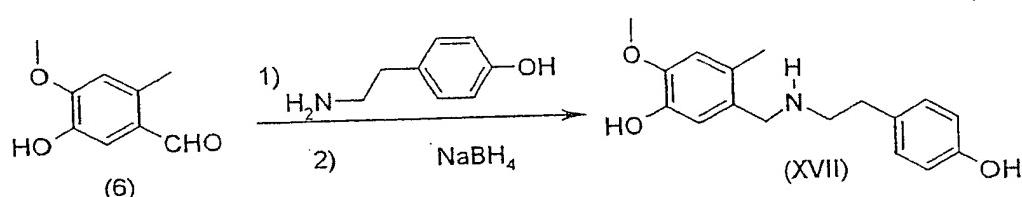
10 ml Ethanol (96%) / 1g Aldehyd

Das Edukt wurde in Ethanol suspendiert und unter Rühren das Tyramin zugegeben, dann wurde das Reaktionsgemisch 8.5 h auf Rückfluß erhitzt. Da sich die gebildete Schiff'sche Base (MH-16' bzw. 34') auf DC-Platte wieder in die Ausgangsmaterialien zerlegt, wurde der Reaktionsfortgang mittels Reduktion einer kleinen Probe mit Natriumborhydrid, üblicher Aufarbeitung und Auftragen des erhaltenen Produkts ermittelt.

Nach 8.5 h wurde das Reaktionsgemisch im Eisbad auf 0°C abgekühlt und das Natriumborhydrid, gelöst in 4 ml Wasser / 1 g, langsam zugetropft, dann im Eisbad 30 min gerührt. Anschließend wurde unter heftigem Rühren auf 150 ml Eis/Wasser / 1 g Aldehyd gegossen, der entstandene weiße Niederschlag abfiltriert und im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Aus der Mutterlauge fiel eine zweite Fraktion des Produkts aus, welche gesammelt und getrocknet wurde.

Schritt 1a:

5-(N-[2-[4-Hydroxyphenyl]ethyl]aminomethyl)-2-methoxy-4-methylphenol (MH-16)



27.8 g (168 mmol)

2-Methyl-4-methoxy-5-hydroxybenzaldehyd (6)

23.0 g (168 mmol)

Tyramin

5.20 g (134 mmol = 0.8 eq)

Natriumborhydrid

Ausbeute: 43.4 g (161 mmol = 96% d. Th.) beiges Pulver

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ [287.36]

DC: $R_f = 0.21$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ konz. NH}_4\text{OH}$)

M.p.: 122-124°C

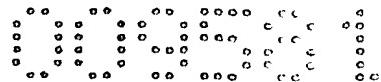
	% C	% H	% N
--	-----	-----	-----

berechnet	71.06	7.37	4.87
-----------	-------	------	------

gefunden	71.07	7.41	4.86
----------	-------	------	------

FID-Nummern:

- 54 -
72

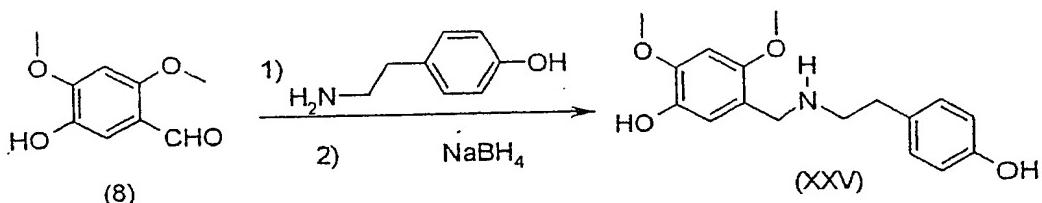


¹H: MHEM0F.054, ¹³C: MHEM1F.012, DEPT: MHEM2F.005

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 6.90 (m, 2 H), 6.67 (s, 1 H), 6.62 (m, 2 H), 6.55 (s, 1 H); 3.72 (s, 3 H); 3.51 (s, 2 H); 2.73 (t, J = 6.5 Hz, 2 H); 2.60 (t, J = 6.5 Hz, 2 H); 2.10 (s, 3 H); ¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 155.4 (s), 145.8 (s), 143.9 (s), 130.9 (s), 130.4 (s), 129.3 (d), 126.0 (s), 116.2 (d), 115.0 (d), 114.3 (d), 55.7 (q), 51.1 (t), 50.3 (t), 35.0 (t), 17.9 (q)

Schritt 1b:

5-(N-[2-[4-Hydroxyphenyl]ethyl]aminomethyl)-2,4-dimethoxyphenol (MH-34)



18.85 g (103.47 mmol) 5-Hydroxy-2,4-dimethoxy-benzaldehyd (8)

14.21 g (103.47 mmol) Tyramin

3.13 g (82.74 mmol) = 0.8 eq. NaBH₄

200 ml Ethanol 96%

Ausbeute: 28.1 g = 92.63 mmol = 89.5% d. Th.

C₁₇H₂₁NO₄ [303.36]

DC: R_f = 0.14 (CHCl₃ : MeOH = 9:1 + 1% konz. NH₄OH)

M.p.: 170-173°C

C₁₇H₂₁NO₄ [303.36] (verunreinigt mit aliphatischer Substanz ca. C₁₅H₃₂, Schliffett)

	% C	% H	% N
berechnet	67.31	6.98	4.62
gefunden	68.10	7.04	4.66

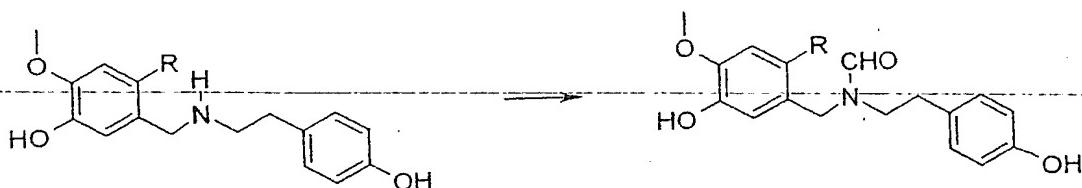
FID-Nummern:

¹H: MHEM0F.099, ¹³C: MHEM1F.018, DEPT: MHEM2F.012

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 6.95 (m, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 6.64 (m, 2 H), 6.57 (s, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 3.52 (s, 2 H), 2.59 (bs, 4 H); ¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 155.3 (s), 149.9 (s), 146.3 (s), 139.7 (s), 130.4 (s), 129.3 (d), 120.4 (s), 116.6 (d), 115.0 (d), 98.4 (d), 56.0 (q+q), 50.6 (t), 47.1 (t), 35.0 (t)

Schritt 2:

Formylierung: Allgemeine Arbeitsvorschrift



1 eq.

Amin

2 eq. Ameisensäureester (-ethylester oder -methylester)

10 ml 1,4-Dioxan, destilliert / 1 g Amin

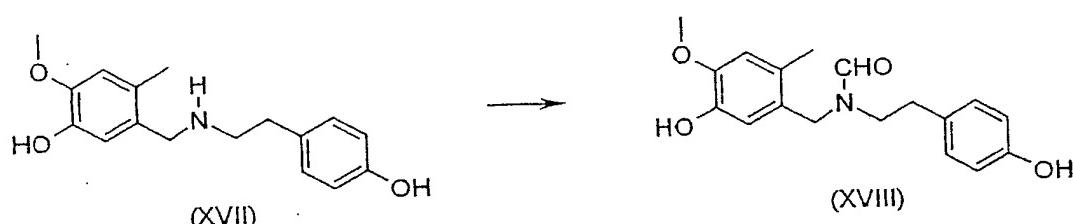
0.2 ml Dimethylformamid / 1 g Amin

katalytische Menge Ameisensäure

Alle Reagentien wurden zusammen auf Rückfluß erhitzt (eventuell mehrmals Ameisensäure zugeben) und das Reaktionsgemisch nach Ende der Reaktion im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der feste Rückstand wurde in 10 ml Methanol / 1 g Amin aufgenommen und unter Rühren 50 ml Eis / Wasser / 1 g Amin portionsweise zugegeben, wobei sich die Suspension des Zwischenprodukts unter Hydrolyse zum flockigen Endprodukt umwandelt, welches abgesaugt und getrocknet wurde.

Schritt 2a:

N-((5-Hydroxy-4-methoxy-2-phenylmethyl)-N-(2-[4-hydroxyphenyl]ethyl)] formamid (MH-18)



55.0 g (191 mmol)

5-(N-[2-[4-Hydroxyphenyl]ethyl]aminomethyl)-2-methoxy-4-methylphenol (XVII)

23.5 ml (383 mmol = 2 eq)

Ameisensäuremethylester

11.0 ml

DMF

1.50 ml

Ameisensäure

400 ml

1,4-Dioxan

Die Aufarbeitung erfolgt nach 7 h.

Ausbeute: 49.8 g (158 mmol = 82.6% d. Th.) beiges Pulver

C₁₈H₂₁NO₄ [315.37]

DC: R_f = 0.35 (CHCl₃ : MeOH = 9:1 + 1% konz. NH₄OH)

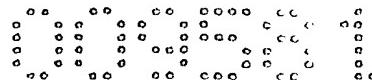
M.p.: 170-171°C

	% C	% H	% N
berechnet	68.55	6.71	4.44
gefunden	68.77	6.86	4.14

FID-Nummern:

¹H: MHM0F.138, ¹³C: MHM1F.062, DEPT: MHM2F.062

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 9.20 (s, 1 H), 8.74 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 8.19 (s, 0.5 H), 7.88 (s, 0.5 H), 7.00-6.87 (m, 2 H), 6.74 (s, 1 H), 6.72-6.56 (m, 2 H), 6.59 (s, 1 H), 4.31 (s, 1 H), 4.23 (s, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.21 (dd, J = 15.3, 7.6 Hz, 2 H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.12 (s, 3 H); ¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 162.7 und 162.3 (d), 155.7 (s), 146.7 und 146.5 (s), 144.4 und 144.2 (s), 129.7 und 129.4 (d), 128.9 und 128.4 (s),



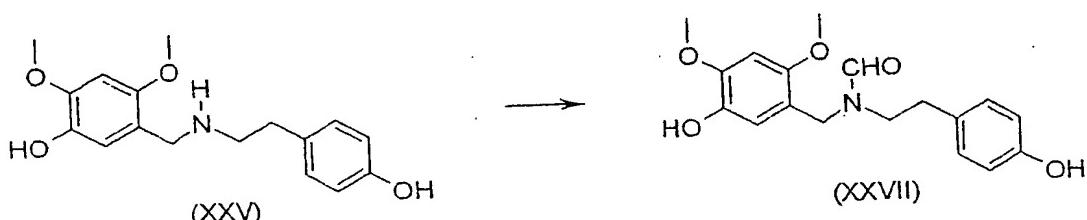
74

- 56 -

126.5 (s), 126.4 und 126.3 (s), 116.3 und 115.9 (d), 115.1 (d), 114.6 und 114.4 (d), 55.6 (q), 48.0 und 47.4 (t), 43.3 und 41.6 (t), 33.2 und 31.9 (t), 18.1 und 18.0 (q)

Schritt 2b:

N-(2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl)-N-((5-hydroxy-2,4-dimethoxyphenyl)methyl)-formylamid (MH-35)



27 g (89 mmol)

5-(N-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]aminomethyl)-2,4-dimethoxyphenol (XXV)

14.4 ml (178 mmol)

Ameisensäureethylester

200 ml

1,4-Dioxan

5.5 ml

Dimethylformamid

2 ml

Ameisensäure

Die Aufarbeitung erfolgte nach 24 h, die Ameisensäure wurde im Abstand von mehreren Stunden in 3 Portionen zugegeben.

Ausbeute: 26.13 g (78.85 mmol = 88.6% d. Th.) beiges Pulver

C₁₈H₂₁NO₅ [331.37]

DC: R_f = 0.53 (CHCl₃ : MeOH = 9:1 + 1% konz. NH₄OH)

M.p.: 130-132°C

	% C	% H	% N
berechnet	65.24	6.39	4.23
gefunden	64.97	6.40	4.18

FID-Nummern:

¹H: MHEM0F.104, ¹³C: MHEM1F.019, DEPT: MHEM2F.013

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (bs, 1 H), 8.48 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.16 (s, 0.5 H), 7.86 (s, 0.5 H), 6.98-6.87 (m, 2 H), 6.71-6.58 (m, 4 H), 4.31 (s, 1 H), 4.19 (s, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.21 (dd, J = 16.4, 7.7 Hz, 2 H), 2.69-2.55 (m, 2 H); ¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 162.7 und 162.5 (d), 155.7 und 155.6 (s), 150.6 und 150.3 (s), 146.7 und 147.3 (s), 140.1 und 139.9 (s), 129.6 und 129.3 (d), 129.0 und 128.4 (s), 116.8 und 116.4 (d), 116.2 und 115.9 (s), 115.1 (d), 98.5 und 98.4 (d), 56.3 und 56.2 (q), 55.9 (q), 47.9 und 45.2 (t), 43.0 und 38.3 (t), 33.4 und 31.9 (t)

Schritt 3:

[(±)-(4aα,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1-methyl-6-oxo-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-carboxaldehyd, 1-Methyl-N-formyl-1,3-dihydro-1H-pyrazin-2-one (MH-19)

11.4 g (69.8 mmol)	N-((5-Hydroxy-4-methoxy-2-phenylmethyl)-N-(2-[4-hydroxyphenyl]ethyl)formamid (XVIII)
47.0 g (338 mmol)	Kaliumcarbonat
47.0 g (142 mmol)	Kaliumhexacyanoferrat(III)
1.60 l	Toluol
470 ml	Wasser
40.0 g	Hyflo

Kaliumcarbonat, Kaliumhexacyanoferrat(III), Wasser und Toluol wurden in einem 4 l - Vierhalskolben auf 80°C erwärmt und dann wurde unter starkem mechanischem Rühren das Edukt eingestreut. Die Temperatur wurde 1 h auf 80°C gehalten, dann Hyflo zugegeben und noch 10 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgesaugt und der feste Rückstand 1 x mit Wasser und 3 x mit heißem Toluol nachgewaschen. Die Toluolphase wurde von der wässrigen Phase getrennt und diese mit Toluol extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, das Lösungsmittel abgezogen und das Produkt im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 6.17 g (19.7 mmol = 55.0% d. Th.) hellgelbes Pulver

C₁₈H₁₉NO₄ [313.39]

DC: R_f = 0.48 und 0.42 (2 Rotamere) (CHCl₃ : MeOH = 9:1 + 1% konz. NH₄OH)

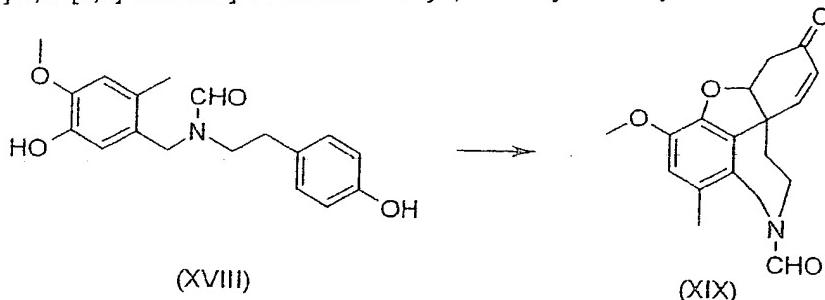
M.p.: Zersetzung > 215°C

	% C	% H	% N
berechnet	69.00	6.11	4.47
gefunden	68.78	6.33	4.40

¹H-NMR (Gemisch aus 2 Rotameren, 200 MHz, DMSO-d₆): δ 8.18 (s, 0.2 H), 8.10 (s, 0.8 H), 7.25 (dd, J = 10.4, 1.9 Hz, 0.8 H), 7.15 (dd, J = 10.4, 1.9 Hz, 0.2 H), 6.73 (s, 0.2 H), 6.69 (s, 0.8 H), 5.95 (d, J = 10.3 Hz, 0.8 H), 5.93 (d, J = 10.3 Hz, 0.2 H), 5.14 (d, J = 15.4 Hz, 0.8 H), 4.83 (d, J = 15.4 Hz, 0.2 H), 4.67 (bs, 1 H), 4.51 (d, J = 15.4 Hz, 0.2 H), 4.07 (d, J = 15.4 Hz, 0.8 H), 3.97 (bs, 1 H), 3.78-3.60 (m, 4 H) 3.07 (dd, J = 17.4, 3.4 Hz, 1 H), 2.78 (dd, J = 17.4, 1.9 Hz, 1 H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 0.8 H), 2.22 (s, 0.2 H), 1.86 (dt, J = 13.5, 3.7 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (Gemisch aus 2 Rotameren, 50 MHz, DMSO-d₆): δ 194.9 (s), 162.8 und 162.1 (d), 145.2 und 144.8 (d), 145.5 und 145.3 (s), 142.9 und 142.8 (s), 130.6 und 130.3 (s), 128.2 (s), 127.5 und 127.0 (s), 126.4 und 126.2 (d), 114.5 und 114.2 (d), 87.0 und 86.8 (d), 55.6 (q), 49.2 und 49.0 (s), 47.4 und 45.6 (t), 41.8 und 40.1 (t), 37.7 (t), 37.5 (t) 37.4 (t), 34.1 (t), 19.2 und 18.9 (q)

Beispiel 84:

[(±)-(4aα,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1,4'-dimethyl-spiro[6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin]-6,2'-[1,3]-dioxolan]-11-carboxaldehyd, 1-Methyl-N-formyl-narwedin-ketal (MH-21)



6.17 g (19.7 mmol)

1-Methyl-N-formyl-narwedin (XIX)

40.0 ml Toluol
 375 mg (1.97 mmol) p-Toluolsulfonsäure
 11.1 ml (149 mmol) Propylenglykol

In einem Kolben mit Wasserabscheider wurde das Edukt in Toluol vorgelegt und 1/3 der p-Toluolsulfinsäure mit 2/3 des Propylenglykols zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf Rückfluß erhitzt und nach 2 h die Lösung der restlichen p-Toluolsulfinsäure in Propylenglykol portionsweise über 5 h zugegeben, dann weitere 6 h auf Rückfluß gekocht. Nach Ende der Reaktion (HPLC-Untersuchung notwendig, da DC wenig aussagekräftig) wurde die Toluolphase abgetrennt und die Propylenglykolphase mit Toluol erschöpfend extrahiert. Die gesammelten Toluolphasen wurden 2 x mit Essigsäure (8% in Wasser), 2 x mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und 2 x mit Wasser extrahiert, dann das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 5.34 g (14.38 mmol = 73% d. Th.) beiger Schaum

$C_{21}H_{25}NO_5$ [371.44]

DC: $R_f = 0.71$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$)

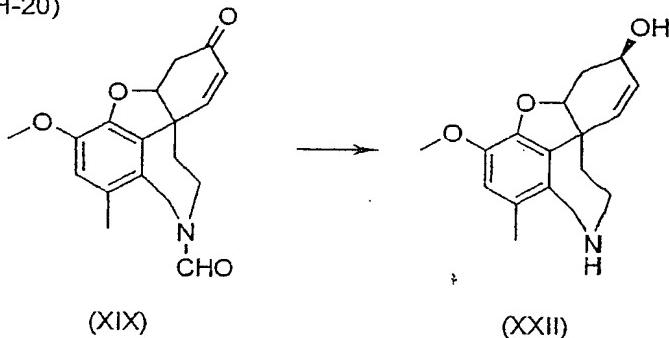
$C_{21}H_{25}NO_5 \times 0.85 H_2O$ [386.74]

	% C	% H	% N
berechnet	65.22	6.96	3.62
gefunden	65.39	7.19	3.52

¹H-NMR (Gemisch aus Diastereomeren und Rotameren, 200 MHz, CDCl₃): δ 8.14-8.01 (m, 1 H), 7.30-7.09 (m, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 6.22-5.97 (m, 1 H), 5.85-5.61 (m, 1 H), 5.38 und 4.77 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 4.49 (bs, 1 H), 4.37-4.01 (m, 2 H), 3.93-3.74 (m, 5 H), 3.71-3.10 (m, 1 H), 2.79-2.58 (m, 1 H), 2.41 (s, 2 H), 2.32 (d, J = 10.2 Hz, 3 H), 2.25-1.74 (m, 3 H); ¹³C-NMR (Gemisch aus Diastereomeren und Rotameren, 50 MHz, CDCl₃): δ 162.5 (d), 161.7 (d), 143.7 (s), 143.6 (s), 143.3 (d), 142.7 (d), 129.9 (s), 129.6 (s), 127.8 (d), 127.6 (d), 126.0 (s), 125.7 (s), 114.6 (d), 114.4 (d), 87.5 (d), 87.4 (d), 68.2 (d), 68.0 (t), 56.1 (q), 56.0 (q), 49.2 (s), 49.0 (s), 48.7 (t), 46.7 (t), 43.2 (t), 41.2 (t), 38.7 (t), 37.2 (t), 37.1 (t), 34.8 (t), 19.7 (q), 19.4 (q), 18.9 (q)

Beispiel 85:

$[(\pm)-(4\alpha,6\beta,8\alpha R^*)]-4a,5,9,10,11,12$ -Hexahydro-3-methoxy-1-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 1-Methyl-N-demethylgalanthamin (MH-20)

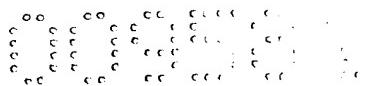


500 mg (1.60 mmol) 1-Methyl-N-formyltarwedin (XIX)

6.00 mL (6.06 mmol = 3.78 eq) Li-Selectride , 1 M in THF

12.0 ml abs. THF

Eine Suspension des fein zerkleinerten Eduktes in abs. THF wurde auf 0°C abgekühlt und dann L-Selectride zugetropft, wobei eine Temperatursteigerung von 5°C zu beobachten war. Bei 0°C wurde 1 h gerührt, wobei sich eine klare Lösung bildete. Nach 70 min wurden 5 Tropfen Wasser und 1 ml konz. aq. Ammoniak zugegeben, 10 min gerührt und dann das Reaktionsgemisch im Vakuum auf die Hälfte eingeengt. Anschließend wurden noch einmal 10 ml Ammoniak zugegeben und die Lösung mit Methylchlorid



extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit verdünnter Ammoniaklösung nachgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das entstandene leuchtend rote Öl wurde über eine Kieselgelsäule gereinigt.

Ausbeute: 440 mg (1.53 mmol = 96.0% d. Th.) farbloses Öl

$C_{17}H_{21}NO_3$ [287.36]

DC: $R_f = 0.39$ (CHCl₃ : MeOH = 9:1 + 1% NH₄OH)

$C_{17}H_{21}NO_3 \times 0.8 H_2O$ [301.76]

	% C	% H	% N
berechnet	67.66	7.55	4.64
gefunden	67.60	7.40	4.65

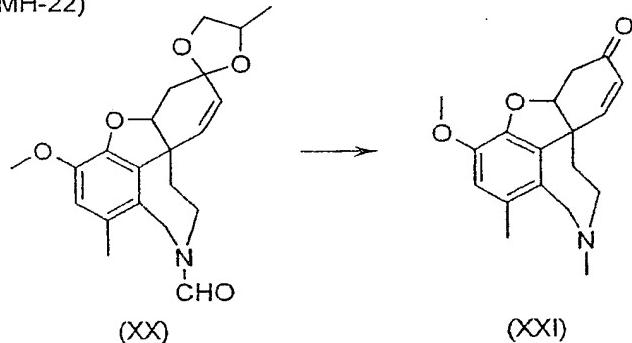
FID-Nummern:

¹H: MHEM0F.083, ¹³C: MHEM1F.014, DEPT: MHEM2F.006

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.51 (s, 1 H), 6.06 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 5.97 (dd, $J = 10.2, 4.5$ Hz, 1 H), 4.57 (bs, 1 H), 4.27 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 4.11 (t, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.77 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 3.40-3.10 (m, 2 H), 2.65 (dd, $J = 15.6, 3.2$ Hz, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.99 (ddd, $J = 15.6, 4.9, 2.3$ Hz, 1 H), 1.89-1.63 (m, 2 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 144.4 (s), 142.9 (s), 133.4 (s), 130.5 (s), 127.8 (s), 127.5 (d), 127.1 (d), 113.5 (d), 88.1 (d), 61.4 (d), 55.8 (q), 49.0 (s), 48.9 (t), 46.9 (t), 39.7 (t), 29.8 (t), 19.4 (q)

Beispiel 84: Schritt 5:

[(±)-(4a α ,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1,11-dimethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-on, 1-Methylinarwedin (MH-22)



5.34 g (14.4 mmol)

1-Methyl-N-formylnarwedin-ketal (XX)

25.2 ml (25.2 mmol) = 1.75 eq.

Lithiumaluminiumhydrid 1M in THF

20 ml

abs. THF

1-Methyl-N-formylnarwedin (V) wurde in abs. THF gelöst und unter Rühren Lithiumaluminiumhydrid portionsweise zugegeben. Nach 15 min wurde das Reaktionsgemisch mit 10 ml Toluol versetzt, dann mit 1.5 ml Wasser hydrolysiert und nach Zugabe von 1.5 ml Natronlauge (15% in Wasser) 15 min gerührt. Nach Zugabe von 1.5 g Hyflo wurde 1 h auf Rückfluß erhitzt, abfiltriert, der Filterkuchen 3 x mit je 10 ml Toluol : THF = 1:1 aufgekocht und jeweils abgesaugt. Die organischen Phasen wurden zur Trockene eingeengt, mit 25 ml 4N HCl aufgenommen und 25 min bei 60°C gerührt, dann mit Ethylacetat erschöpfend extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit verdünnter HCl rückgewaschen. Die gesammelten sauren, wässrigen Phasen wurden durch Destillation von überschüssigem Ethylacetat befreit, dann mit konz. aq. Ammoniak basisch gestellt und mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Die gesammelten Chloroformphasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungs-

mittel abgezogen. Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisieren aus Diisopropylether : Ethylacetat = 9:1. Ausbeute: 4.01 g (13.36 mmol = 93% d. Th.) hellgelbe, sehr feine Nadeln

$C_{18}H_{21}NO_3$ [299.37]

DC: $R_f = 0.43$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 95:5$)

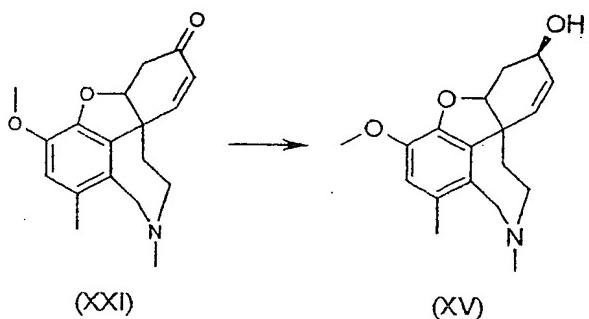
M.p.: 121-122°C

	% C	% H	% N
berechnet	72.22	7.07	4.68
gefunden	71.95	7.08	4.57

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.01 (dd, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 5.99 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 4.68–4.62 (m, 1 H), 3.97 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.79 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H), 3.22–2.95 (m, 3 H), 2.71 (dd, *J* = 17.8, 3.7 Hz, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.20–2.01 (m, 1 H), 1.87 (dt, *J* = 13.8, 3.4 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 194.4 (s), 145.2 (s), 142.9 (s), 131.0 (s), 128.9 (s), 126.8 (d + d + s), 114.3 (d), 87.7 (d), 55.9 (q), 55.8 (t), 54.1 (t), 48.9 (s), 43.5 (q), 37.1 (t), 33.4 (t), 19.4 (q)

Beispiel 84: Schritt 6:

[(±)-(4α,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1,11-dimethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-e]f[2]benzazepin-6-ol, 1-Methylgalanthamin (MH-30)



170 mg (0.57 mmol)

1-Methyl-Narwedin (XXI)

0.70 ml (0.68 mmol) = 1.2 eq.

I - Selectride® 1M in THF

5 ml

absolutes THE

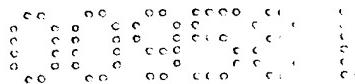
Das Edukt wurde unter N₂-Atmosphäre in THF vorgelegt und auf -25°C abgekühlt, dann wurde langsam L-Selectride zugetropft. Es wurde 30 min bei -15°C gerührt, wobei die anfängliche Suspension zu einer klaren Lösung wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über 1 h auf Raumtemperatur gebracht, mit 5 Tropfen Wasser hydrolysiert, 30 min gerührt, 0.5 ml konz. aq. NH₄OH zugegeben, weitere 10 min gerührt, wieder 2 ml konz. NH₄OH zugegeben und schließlich mit Methylchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen, wobei 350 mg Rohprodukt entstanden. Dieses Rohprodukt wurde über eine Kieselgelsäule (CHCl₃ : MeOH = 9:1) gereinigt, wobei ein gelbes Öl entstand, welches durch Zugabe von Ether erstarrte.

Ausbeute: 120 mg (0.398 mmol = 70% d. Th.) farbloses Pulver

$$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3 \quad [301.39]$$

DC: $R_f = 0.43$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 95:5$), nicht von Edukt zu trennen

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.54 (s, 1 H), 6.10 (dd, J = 10.2, 1.2 Hz, 1 H), 5.98 (dd, J = 10.2, 4.7 Hz, 1 H), 4.56 (bs, 1 H), 4.12 (bs, 1 H), 3.99 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.81 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 3.20 (ddd, J = 14.2, 12.1, 2.1 Hz, 1 H), 2.96 (dt, J = 14.2, 3.4 Hz, 1 H), 2.65 (ddd, J = 15.7, 3.2, 1.5 Hz, 1 H), 2.41 (s, 3



H), 2.24 (s, 3 H), 1.99 (ddd, $J = 15.5, 5.0, 2.5$ Hz, 2 H), 1.60 (ddd, $J = 13.7, 4.0, 2.4$ Hz, 1 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 144.0 (s), 143.0 (s), 133.4 (s), 128.9 (s), 127.4 (d + d), 127.0 (s), 126.6 (s), 113.6 (d), 88.3 (d), 61.9 (d), 55.7 (q), 55.4 (t), 53.8 (t), 48.2 (s), 42.7 (q), 33.8 (t), 29.8 (t), 19.4 (q)

Herstellung des Hydrobromids:

Die Reaktionslösung wird mit Ethanol (ca. halbes Reaktionsvolumen) hydrolysiert, 30 min gerührt, dann mit konz. HBr auf pH ≤ 1 gebracht und über Nacht gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet.

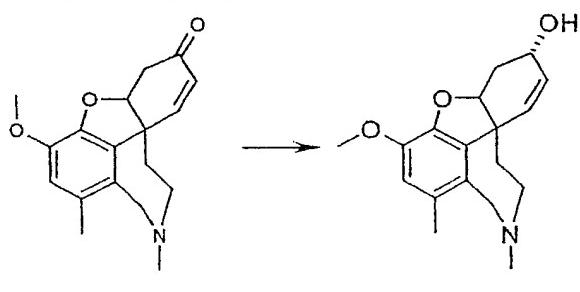
M.p.: 246-250°C (Hydrobromid)

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{Br} \times 0.5 \text{ H}_2\text{O}$ [391.30]

	% C	% H	% N
berechnet	55.25	6.44	3.58
gefunden	55.21	6.39	3.56

Beispiel 86:

[(\pm) -(4a α ,6 α ,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1,11-dimethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 1-Methylepigalanthamin (MH-31)



(XXI)

2.00 g (6.68 mmol)

150 ml

2.50 g (6.68 mmol)

0.50 g (13.4 mmol) = 2 eq.

1-MethylInarwedin (XXI)

Methanol

Certrichlorid Heptahydrat

NaBH_4

Das Edukt wurde in der Hitze in Methanol gelöst und dann auf 0°C abgekühlt, $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$ zugegeben und etwa 30-60 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurde portionsweise NaBH_4 zugeben, weitere 2 h bei 0-5°C gerührt, wobei sich ein Niederschlag bildete. Das Reaktionsgemisch wurde mit 5 ml 2N HCl hydrolysiert, Methanol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit weiteren 150 ml 2N HCl aufgenommen, mit konz. NH_4OH basisch gemacht (violetter Niederschlag), mit Ethylacetat extrahiert, die gesammelten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Als Rohprodukt entstand ein Isomerengemisch von 1-Methylepigalanthamin und 1-Methylgalanthamin im Verhältnis von ca. 5:1, welches chromatographisch getrennt werden konnte (Kieselgel; $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1 + 0.5\% \text{ NH}_4\text{OH}$).

Ausbeute: 1.34 g (4.45 mmol = 66.6% d. Th.) farbloses Öl

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ [301.39]

DC: $R_f = 0.20$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$)

FID-Nummern:

^1H : MHEM0F.112, ^{13}C : MHEM1F.020, DEPT: MHEM2F.016

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 6.51 (s, 1 H), 6.10 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 5.79 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 4.69-4.56

- 80 -

(m, 1 H), 4.55 (bs, 1 H), 3.96 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.79 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 3.21 (td, J = 13.1, 1.7 Hz, 1 H), 2.97 (dt, J = 14.1, 3.3 Hz, 1 H), 2.75 (dddd, J = 14.1, 5.3, 4.0, 1.2 Hz, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.10 (dd, J = 13.1, 3.2 Hz, 1 H), 2.03 (bs, 1 H), 1.69 (ddd, J = 13.6, 10.7, 2.6 Hz, 2 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 145.0 (s), 142.9 (s), 133.5 (s), 131.7 (d), 128.5 (s), 126.7 (d), 126.6 (s), 113.5 (d), 88.3 (d), 63.1 (d), 55.8 (q), 55.2 (t), 54.1 (t), 48.3 (s), 42.6 (q), 34.6 (t), 32.4 (t), 19.5 (q)

Herstellung des Hydrobromids:

Das gewonnene 1-Methylepigalanthamin wurde in Ethanol aufgenommen und mit konz. HBr auf pH = 1 gebracht. Das Hydrobromid wurde in der Kälte zur Kristallisation gebracht und der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

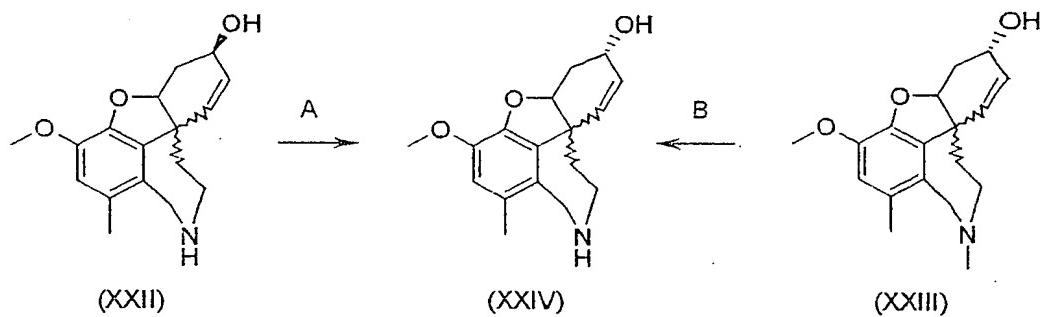
M.p.: 254-255°C (Hydrobromid)

$C_{18}H_{24}NO_3Br \times 0.5 H_2O$ [391.30]

	% C	% H	% N
berechnet	56.25	6.44	3.58
gefunden	56.28	6.21	3.57

Beispiel 87:

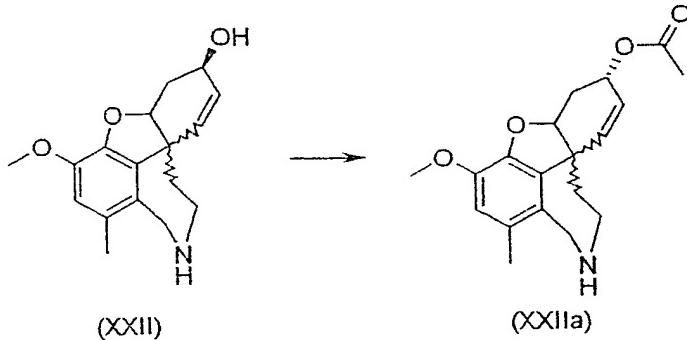
$[(\pm)-(4a\alpha,6\alpha,8aR^*)]-4a,5,9,10,11,12$ -Hexahydro-3-methoxy-1-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 1-Methyl-N-demethyleneqigalanthamin



Methode A (Epimerisierung von 1-Methyl-N-demethylgalanthamin (XXII))

Schritt 1:

(Acetylierung): [(\pm)-(4a α ,6 α ,8aR*)]-6-O-Acetoxy-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-1-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-e][2]benzazepin (MH-67)



100 mg (0.35 mmol)

1-Methyl-N-demethylgalanthamin (XXII)

0.50 ml (1.74 mmol) = 5 eq.

N,N-Dimethylformamid-bis(2,2-dimethylpropyl)-acetal

0.10 ml (1.74 mmol) = 5 eq.

Eisessig

12 ml

Toluol

Das Edukt wurde in 10 ml Toluol unter N₂-Atmosphäre auf 80°C erhitzt und über 1 h ein Gemisch aus N,N-Dimethylformamid-bis-(2,2-dimethylpropyl)acetal und Eisessig in 2 ml Toluol zugetropft. Nach 22 h auf 80°C wurde die erkalte Toluolphase 1 x mit Wasser dann mit 2 N Salzsäure extrahiert, die sauren, wäßrigen Phasen mit konzentrierter Ammoniaklösung basisch gemacht, mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt

(CHCl₃ : MeOH = 95:5).

Ausbeute: 45 mg (0.14 mmol = 39% d. Th.) farbloses Öl

$$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \quad [329.40]$$

DC: $R_f = 0.20$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 95:5$)

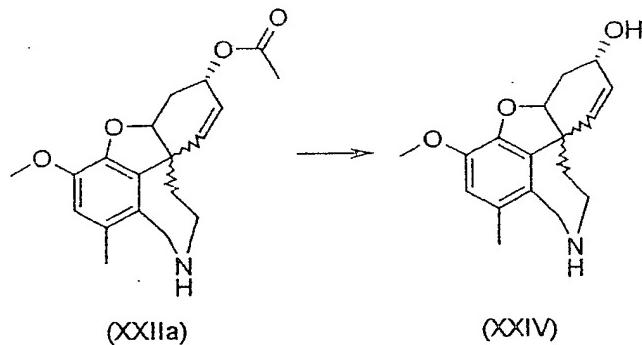
FID-Nummern:

¹H: MHEM0F.186, ¹³C: MHEM0F.508, DEPT: MHEM1F.508

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.50 (s, 1 H), 6.14 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 5.67-5.58 (m, 1 H), 4.57 (bs, 1 H); 4.24 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.75 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.40-3.09 (m, 2 H), 2.90-2.70 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.01-1.73 (m, 3 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 170.2 (s), 145.3 (s), 142.8 (s), 133.0 (s), 130.5 (s), 128.4 (d), 127.2 (d), 127.0 (s), 113.5 (d), 87.3 (d), 66.4 (d), 55.8 (q), 48.8 (s + t), 47.1 (t), 40.4 (t), 28.2 (t), 21.1 (q), 19.4 (q)

Schritt 2:

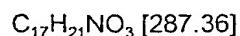
Esterhydrolyse (MH-78)



82
- 64 -

17 mg (0.05 mmol)	6-O-Acetyl-1-methyl-N-demethylepigalanthamin (XXIIa)
0.5 ml	Methanol
0.1 ml	2N KOH
17 mg (0.12 mmol) = 2.4 eq.	Kaliumcarbonat

Die Reagenzien wurden zusammen bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ende der Reaktion wurde mit 1 ml Wasser versetzt, Methanol abgezogen, mit 4 ml 2 N Salzsäure angesäuert, die wäßrige Phase mit Ethylacetat gewaschen, dann mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung basisch gemacht und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.

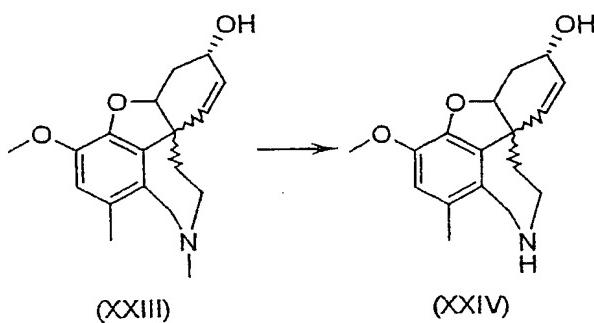


DC: R_f = 0.07 (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

FID-Nummern:

¹H: MHEM0F.191

Methode B (Demethylierung von 1-Methylepigalanthamin) (MH-94)



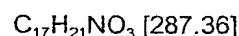
0.80 g (2.65 mmol) 1-Methylepigalanthamin (XXIII)

1.50 g (6.63 mmol) = 2.5 eq. Azodicarbonsäure-bis(2-methyl-2-propylester)

80 ml Tetrahydrofuran

Die Reagenzien wurden zusammen bei Raumtemperatur 24 h gerührt, dann das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde in Trifluoressigsäure in Methylenchlorid aufgenommen, 30 min gerührt, im Eisbad mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung basisch gemacht und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (CHCl₃ : MeOH = 9:1).

Ausbeute: 400 mg (1.39 mmol = 53% d. Th.) farbloses Öl



DC: R_f = 0.10 (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

FID-Nummern:

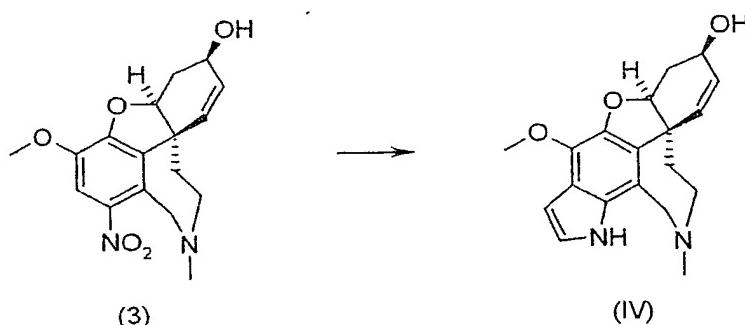
¹H: MHEM0F.262, ¹³C: MHEM1F.262, DEPT: MHEM2F.262

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.50 (s, 1 H), 6.08 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 5.80 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 4.70-4.62 (m, 1 H), 4.57 (bs, 1 H), 4.26 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.75 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 3.35-3.20 (m, 1 H), 2.85-2.70 (m, 1 H), 2.50-2.29 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.00-1.64 (m, 2 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 145.4 (s), 142.9 (s), 133.5 (s), 131.6 (d), 130.7 (s), 127.2 (d), 126.8 (s), 113.3 (d), 88.2 (d), 63.1 (d), 55.9 (q), 48.9 (t), 48.8 (s), 47.2 (t), 32.2 (t), 28.2 (t), 19.5 (q)

Reaktionsschemata B 84 - 87!

Beispiel 88:

3.2.1.2 [3R-(3 α ,4 α β ,13aS*)]-4,4a,10,11,12,13-Hexahydro-6-methoxy-11-methyl-3H,9H-benzofuro[3a,3,2-e]pyrrolo[3.2-i][2]benzazepin-3-ol, [1,2-b]-Pyrrologalanthamin (MH-11)



4.00 g (12.0 mmol)

1-Nitrogalanthamin (3)

60.2 ml (60.2 mmol) = 5 eq.

Vinylmagnesiumbromid (1M in THF)

120 ml

THF destilliert über KOH

Das Edukt wurde in THF vorgelegt und unter N₂-Spülung auf -40°C gekühlt, dann über ca. 45 min Vinylmagnesiumbromid zugetropft. Es wurde 7 h bei -40°C gerührt, dann über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 21 h wurde auf 400 ml gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung gegossen. Es wurde mit Ether erschöpfend extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen, wobei 1.43 g eines dunkelbraunen, ölichen Substanzgemisches zurückblieben, das auf einer Kieselgelsäule (CHCl₃ : MeOH = 9:1) aufgetrennt wurde.

Ausbeute: 480 mg (1.47 mmol = 12% d. Th.) brauner Schaum

$C_{18}H_{32}N_2O_3$ [326.40]

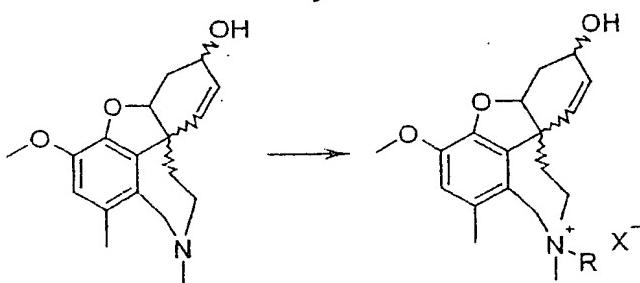
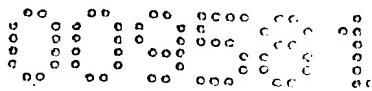
DC: $R_f = 0.94$ (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

$$\alpha D^{20} \quad [c = 0.08, \text{CHCl}_3] = -153.16^\circ$$

FID-Nummern:

¹H: MHEM3E.004, ¹³C: MHEM1F.004, MHEM2F.004

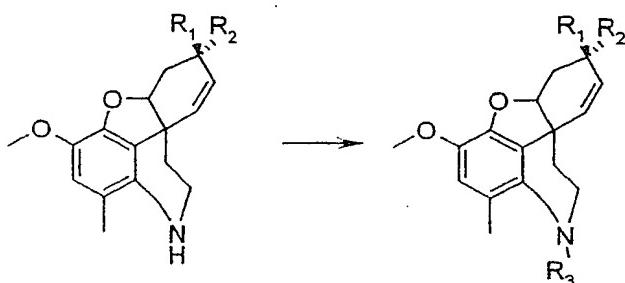
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 8.36 (s, 1 H), 7.07 (t, J = 2.7 Hz, 1 H), 6.56 (t, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.08 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 5.95 (dd, J = 10.3, 5.3 Hz, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 4.15 (m, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 3.32 (d, J = 12.7 Hz, 1 H), 3.10 (m, 1 H), 2.69 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 1.95-2.21 (m, 2 H), 1.85 (d, J = 15.9 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 139.8 (s), 136.4 (s), 132.9 (s), 129.5 (s), 128.6 (s), 125.3 (d), 125.1 (d), 121.7 (d), 104.1 (s), 99.8 (d), 87.7 (d), 61.8 (d), 59.9 (q), 52.0 (t), 47.3 (s), 37.6 (q), 30.5 (t), 29.5 (t), 21.8 (t).



Das Edukt wurde in sehr wenig DMF gelöst, das Alkylhalogenid zugegeben und das Reaktionsgemisch erhitzt (generell nicht über die Siedetemperatur des Alkylhalogenids, maximal aber 70°C. Mittels DC wurde das Ende der Reaktion bestimmt, dann das Reaktionsgemisch langsam unter Rühren auf Ether getropft (ölt in manchen Fällen leicht aus), der Niederschlag abgesaugt und mit Ether gewaschen. Zur Reinigung und zum Entfernen von restlichem DMF wurde der Niederschlag in Ethanol gelöst und abermals in Ethylacetat ausgefällt, dann im Vakuumtrockenschränk bei 50°C getrocknet.

Beispiel 89:

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von N-substituierten 1-Methylgalanthaminderivaten



200 mg (0.70 mmol)

1-Methyl-N-demethylgalanthamin

(bzw. -epigalanthamin)

192 mg (1.39 mmol) = 2 eq.

Kaliumcarbonat

117 mg (0.78 mmol) = 1.1 eq.

Natriumiodid

(0.84 mmol) = 1.2 eq.

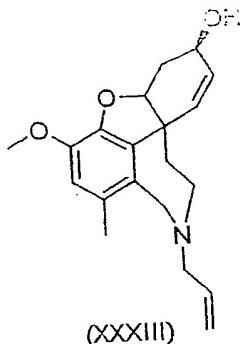
substituiertes Alkylhalogenid

10 ml

Aceton, getrocknet über 4 Å Molsieb

Natriumiodid, Kaliumcarbonat und Edukt wurden gut in einer Reibschale verrieben, das Gemisch zusammen mit einigen Glaskügelchen im Kolben vorgelegt und in abs. Aceton suspendiert. Das substituierte Alkylhalogenid wurde zudosiert und das Reaktionsgemisch auf Rückfluß erhitzt. Nach Ende der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit 2N HCl aufgenommen, die wäßrige Phase mit Ethylacetat gewaschen, dann mit konz. aq. Ammoniak basisch gemacht und wiederum mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das Rohprodukt wurde über eine Kieselgelsäule gereinigt (Laufmittel: CHCl₃ : MeOH = 9:1 + 1% NH₄OH).

$[(\pm)-(4\alpha,6\beta,8\alpha R^*)]-4a,5,9,10,11,12\text{-Hexahydro-3-methoxy-1-methyl-11-(2-propenyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol}$, 1-Methyl-N-allylgalanthamin (MH-25)



85
- 81 -



200 mg (0.70 mmol)

1-Methyl-N-demethylgalanthamin (XXII)

0.07 ml (0.84 mmol) = 1.2 eq. 1-Brom-2-propen (Allylbromid)

Nach 10 h wurde die Reaktion aufgearbeitet.

Ausbeute: 50 mg (0.15 mmol = 22% d. Th.) gelbes Öl

$C_{20}H_{25}NO_3$ [327.43]

DC: R_f = 0.17 (CHCl₃: MeOH = 9:1 + 1% NH₄OH)

$C_{20}H_{25}NO_3 \times 0.8 H_2O$ [341.83]

	% C	% H	% N
berechnet	70.27	7.84	4.10
gefunden	70.18	7.60	4.05

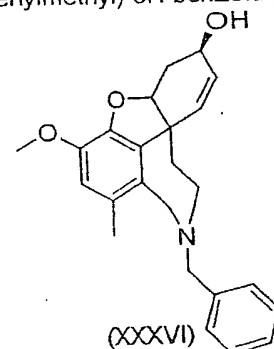
FID-Nummern:

¹H: MHEM0F.085, ¹³C: MHEM1F.017, DEPT: MHEM2F.009

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.52 (s, 1 H), 6.12 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 6.03-5.78 (m, 2 H), 5.18 (bs, 1 H), 5.11 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 4.57 (bs, 1 H), 4.12 (bs, 1 H), 4.09 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.78 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 3.32-3.02 (m, 4 H), 2.72-2.58 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.07-1.89 (m, 2 H), 1.57 (ddd, J = 13.7, 3.4, 2.7 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 144.0 (s), 143.0 (s), 136.0 (d), 133.6 (s), 129.1 (s), 127.4 (d), 127.2 (d), 126.9 (s), 117.5 (t), 113.7 (d), 88.4 (d), 62.0 (d), 57.2 (t), 55.8 (q), 52.9 (t), 52.0 (t), 48.4 (s), 33.9 (t), 29.8 (t), 19.4 (q)

Beispiel 90:

[\pm]-[4a α ,6 β ,8aR*]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1-methyl-11-(phenylmethyl)-6H-benzofuro[3a,2-e][2]benzazepin-6-ol, 1-Methyl-N-benzylgalanthamin (MH-26)



200 mg (0.70 mmol)

1-Methyl-N-demethylgalanthamin (XXII)

0.1 ml (0.84 mmol) = 1.2 eq. Brommethylbenzol (Benzylbromid)

Nach 24 h wurde die Reaktion aufgearbeitet.

Ausbeute: 140 mg (0.37 mmol = 53% d. Th.) gelbes Öl

$C_{24}H_{27}NO_3$ [377.48]

DC: R_f = 0.36 (CHCl₃: MeOH = 9:1 + 1% NH₄OH)

FID-Nummern:

¹H: MHEM0F.113, ¹³C: MHEM1F.021, DEPT: MHEM2F.020

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (m, 5 H), 6.50 (s, 1 H), 6.16 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 5.99 (dd, J = 10.2, 4.9

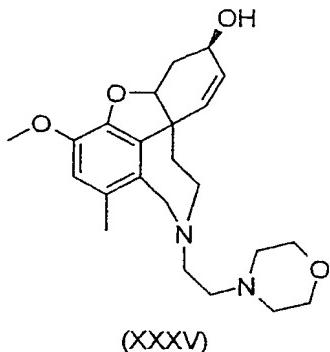
Hz, 1 H)



Hz, 1 H), 4.61 (bs, 1 H), 4.13 (bs, 1 H), 4.00 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.81 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 3.69 (s, 2 H), 3.34 (td, $J = 14.1, 12.4, 1.8$ Hz, 1 H), 3.13 (td, $J = 14.1, 3.5$ Hz, 1 H), 2.74-2.37 (m, 2 H), 2.19-1.93 (m, 2 H), 1.90 (s, 3 H), 1.57 (dt, $J = 13.7, 3.0$ Hz, 1 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 143.9 (s), 143.0 (s), 138.9 (s), 133.6 (s), 129.2 (s), 128.7 (d), 128.2 (d), 127.4 (d), 127.3 (d), 127.2 (s), 126.9 (d), 113.7 (d), 88.4 (d), 62.0 (d), 57.4 (t), 55.8 (q), 52.4 (t), 52.2 (t), 48.5 (s), 33.7 (t), 29.8 (t), 19.1 (q)

Beispiel 91:

$[(\pm)-(4\alpha,6\beta,8\alpha\text{R}^*)]-4\text{a},5,9,10,11,12\text{-Hexahydro-3-methoxy-1-methyl-11-(2-(4-morpholinyl)ethyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 1-Methyl-N-morpholinoethyl-galanthamin (MH-28)}$



200 mg (0.70 mmol)

1-Methyl-N-demethylgalanthamin (XXII)

155 mg (0.84 mmol) = 1.2 eq

4-(2-chlorethyl)morpholin Hydrochlorid

Nach 24 h wurde die Reaktion aufgearbeitet.

Ausbeute: 210 mg (0.52 mmol = 75% d. Th.) gelbes Öl

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ [400.52]

DC: $R_f = 0.51$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{NH}_4\text{OH}$)

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4 \times 0.9 \text{ H}_2\text{O}$ [416.72]

	% C	% H	% N
berechnet	66.29	8.17	6.72
gefunden	66.28	8.09	6.85

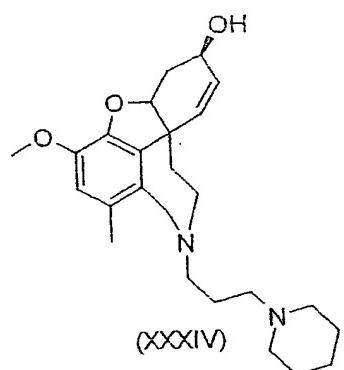
FID-Nummern:

^1H : MHEM0F.097, ^{13}C : MHEM1F.010, DEPT: MHEM2F.010

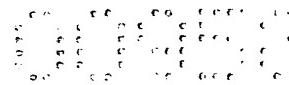
^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 6.52 (s, 1 H), 6.10 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 5.97 (dd, $J = 10.3, 4.8$ Hz, 1 H), 4.55 (bs, 1 H), 4.13 (bs, 1 H), 4.12 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 3.88 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.75-3.65 (m, 4 H), 3.30 (ddd, $J = 14.3, 12.4, 2.0$ Hz, 1 H), 3.10 (dt, $J = 14.3, 3.3$ Hz, 1 H), 2.76-2.58 (m, 4 H), 2.55-2.41 (m, 5 H), 2.25 (s, 3 H), 2.08-1.90 (m, 2 H), 1.55 (dd, $J = 13.7, 2.8$ Hz, 1 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 144.1 (s), 143.0 (s), 133.5 (s), 128.9 (s), 127.4 (d), 127.1 (d), 126.9 (s), 113.7 (d), 88.4 (d), 66.7 (t + t), 66.6 (t), 61.9 (d), 57.1 (t), 55.8 (q), 54.0 (t + t), 53.4 (t), 52.0 (t), 48.4 (s), 33.4 (t), 29.8 (t), 19.4 (q)

Beispiel 92:

$[(\pm)-(4\alpha,6\beta,8\alpha\text{R}^*)]-4\text{a},5,9,10,11,12\text{-Hexahydro-3-methoxy-1-methyl-11-(3-(1-piperidinyl)propyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 1-Methyl-N-piperidinopropyl-galanthamin (MH-29)}$



- 89 -



200 mg (0.70 mmol)

1-Methyl-N-demethylgalanthamin (XXII)

166 mg (0.84 mmol) = 1.2 eq.

1-(3-Chloropropyl)piperidin Hydrochlorid

Nach 24 h wurde die Reaktion aufgearbeitet.

Ausbeute: 180 mg (0.44 mmol = 63% d. Th.) gelbes Öl

$C_{25}H_{36}N_2O_3$ [412.58]

DC: R_f = 0.27 (CHCl₃: MeOH = 9:1 + 1% NH₄OH)

$C_{25}H_{36}N_2O_3 \times 0.50 H_2O$ [421.58]

	% C	% H	% N
berechnet	71.23	8.85	6.64
gefunden	71.33	8.97	6.60

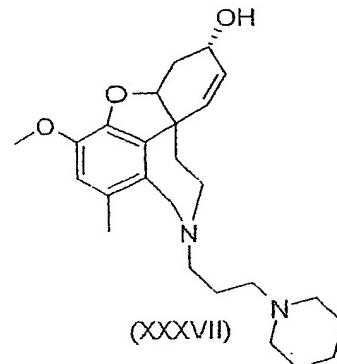
FID-Nummern:

¹H: MHEM0F.096, ¹³C: MHEM1F.011, DEPT: MHEM2F.011

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.52 (s, 1 H), 6.10 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 5.96 (dd, J = 10.4, 4.7 Hz, 1 H), 4.55 (bs, 1 H), 4.12 (bs, 1 H), 4.08 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 3.83 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.24 (ddd, J = 14.2, 12.2, 2.0 Hz, 1 H), 3.07 (dt, J = 14.2, 3.5 Hz, 1 H), 2.71-2.13 (m, 10 H), 2.24 (s, 3 H), 2.07-1.88 (m, 2 H), 1.77-1.35 (m, 9 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 144.0 (s), 142.9 (s), 133.5 (s), 128.9 (s), 127.3 (d + d), 127.2 (s), 113.7 (d), 88.4 (d), 62.0 (d), 57.2 (t), 55.8 (q), 54.5 (t + t + t), 53.3 (t), 51.4 (t), 48.5 (s), 33.4 (t), 29.8 (t), 25.7 (t + t), 25.0 (t), 24.2 (t), 19.5 (q)

Beispiel 92a:

[(±)-(4a α ,6 α ,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-1-methyl-11-(3-(1-piperidinyl)propyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 1-Methyl-N-piperidinopropyl-epigalanthamin (MH-117)



100 mg (0.35 mmol)

1-Methylepigalanthamin (XXIV)

83 mg (0.42 mmol) = 1.2 eq.

(1-(3-Chloropropyl)piperidin Hydrochlorid

Nach 28 h wurde die Reaktion aufgearbeitet.

Ausbeute: 60 mg (0.15 mmol = 42% d. Th.) hellgelbes Öl

$C_{25}H_{36}N_2O_3$ [412.58]

DC:

$R_f = 0.12$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1$)

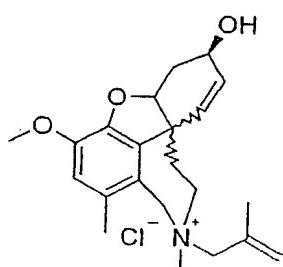
FID-Nummern:

1H : MHEM0F.324, ^{13}C : MHEM0F.543; Multiplizitäten analog (XXXIV)

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.50 (s, 1 H), 6.10 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 5.78 (dd, $J = 10.2, 1$ H), 4.70-4.57 (m, 1 H), 4.54 (bs, 1 H), 4.05 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H), 3.82 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.25 (ddd, $J = 13.5, 12.8, 1.6$ Hz, 1 H), 3.09 (dt, $J = 13.5, 2.5$ Hz, 1 H), 2.75 (dt, $J = 13.7, 4.1$ Hz, 1 H), 2.56-2.27 (m, 8 H), 2.23 (s, 3 H), 2.08 (td, $J = 13.1, 4.0, 2$ H), 1.81-1.38 (m, 9 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 144.9 (s), 142.7 (s), 133.4 (s), 131.3 (s), 128.3 (d + d), 127.0 (s), 113.3 (d), 88.1 (d), 63.0 (d), 57.2 (t), 55.7 (q), 54.4 (t + t + t), 53.1 (t), 51.6 (t), 48.4 (s), 33.1 (t), 29.5 (t), 25.6 (t + t), 24.8 (t), 24.1 (t), 19.5 (q)

Beispiel 93:

[(\pm) -(4a α ,6 β ,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-11-(2-methyl-2-propenyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Chlorid (MH-33)



(XLI)

280 mg (0.94 mmol)

1-Methylgalanthamin (XV)

0.30 ml (3.08 mmol) = 3 eq.

1-Chlor-2-methylprop-2-en

5.00 ml

Dimethylformamid

Die Reaktion wurde bei 70°C durchgeführt und nach 2 h aufgearbeitet, indem das Reaktionsgemisch auf 25 ml Diethylether getropft wurde.

Ausbeute: 270 mg (0.69 mmol = 73% d. Th.) farbloses Pulver

$C_{22}H_{30}ClNO_3$ [391.94]

DC:

$R_f = 0.10$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1$)

M.p.:

239-241°C

$C_{22}H_{30}ClNO_3 \times 1.4 H_2O$ [417.14]

	% C	% H	% N
berechnet	63.34	7.92	3.36
gefunden	63.22	7.85	3.59

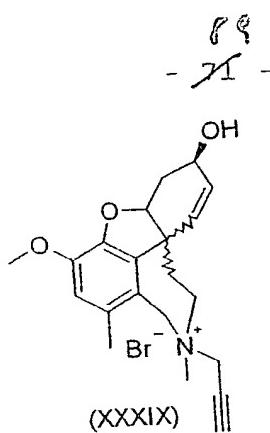
FID-Nummern:

1H : MHEM0F.101, ^{13}C : MHEM3F.501, DEPT: MHEM4F.501

^{13}C -NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 144.6 (s), 134.2 (s), 133.5 (s), 131.1 (s), 130.9 (d), 127.5 (t), 124.9 (d), 115.9 (s), 114.4 (d), 86.3 (d), 73.0 (t), 60.8 (t), 59.4 (d), 55.5 (q), 46.3 (s), 43.0 (q), 31.1 (t), 23.8 (q), 18.9 (q)

Beispiel 94:

[(\pm) -(4a α ,6 β ,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-11-(2-propenyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid (MH-38)



349 mg (1.16 mmol)

1-Methylgalanthamin (XV)

0.13 ml (1.16 mmol)

3-Brom-1-propin (Propargylbromid)

4.00 ml

Dimethylformamid

Die Reaktion wurde bei 60°C durchgeführt und nach 19 h aufgearbeitet, indem das Reaktionsgemisch auf 80 ml Diethylether getropft wurde.

Ausbeute: 300 mg (0.71 mmol = 62% d. Th.) beiges Pulver

$C_{21}H_{26}BrNO_3$ [420.35]

DC:

$R_f = 0.09$ (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

M.p.:

216-218°C

$C_{21}H_{26}BrNO_3 \times 0.35 H_2O \times 0.25 C_3H_7NO$ [444.93]

	% C	% H	% N
berechnet	58.72	6.44	3.90
gefunden	58.70	6.37	3.94

FID-Nummern:

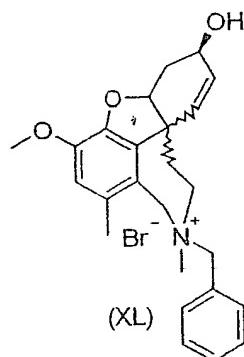
¹H: MHEM0F.109, ¹³C: MHEM0F.502, MHEM0F.527, DEPT: MHEM1F.502

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 144.8 (s), 144.7 (s), 133.4 (s), 131.0 (s), 125.2 (d), 115.3 (s), 114.5 (d), 86.2

(d), 83.7 (d), 72.6 (t), 60.6 (t), 59.7 (d), 55.6 (q), 46.2 (s), 43.0 (q), 31.0 (t), 18.8 (q)

Beispiel 95:

[(±)-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-11-phenylmethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid (MH-39)



242 mg (0.80 mmol)

1-Methylgalanthamin (XV)

0.25 ml (1.01 mmol) = 1.4 eq.

Benzylbromid

4.00 ml

Dimethylformamid

Die Reaktion wurde bei 60°C durchgeführt und nach 10 min aufgearbeitet.

Ausbeute: 262 mg (0.55 mmol = 69% d. Th.) beiges Pulver



DC:

$R_f = 0.08$ (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

M.p.:

246-248°C

	% C	% H	% N
berechnet	63.56	6.40	2.96
gefunden	63.35	6.34	2.93

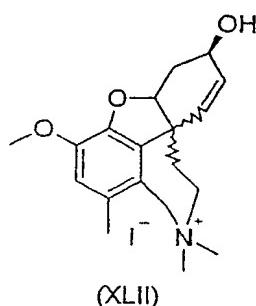
FID-Nummern:

¹H: MHEM0F.108, ¹³C: MHEM0F.528, DEPT: MHEM1F.528

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 144.7 (s), 133.4 (d), 130.7 (s), 130.4 (d), 129.0 (d), 128.1 (s), 114.5 (d), 86.3 (d), 59.7 (t), 59.5 (d), 55.6 (q), 46.2 (s), 18.6 (q)

Beispiel 96:

[(±)-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11,11-trimethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Iodid (MH-83)



140 mg (0.46 mmol)

1-Methylgalanthamin (XV)

198 mg (1.39 mmol) = 3 eq.

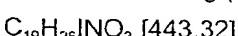
Methyliodid

4.00 ml

Dimethylformamid

Die Reaktion wurde bei 40°C durchgeführt und nach 1.5 h aufgearbeitet, indem das Reaktionsgemisch auf 30 ml Diethylether getropft wurde.

Ausbeute: 146 mg (0.54 mmol = 71% d. Th.) hellbraunes Pulver

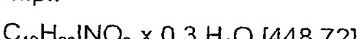


DC:

$R_f = 0.05$ (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

M.p.:

278-280°C



	% C	% H	% N
berechnet	50.86	5.97	3.12
gefunden	50.57	5.85	3.43

FID-Nummern:

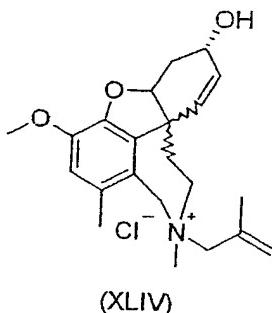
¹³C: MHEM0F.513, DEPT: MHEM2F.513

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 144.6 (s), 144.1 (s), 132.8 (s), 131.6 (s), 114.2 (d), 86.3 (d), 62.6 (t), 59.5 (d), 55.4 (q), 45.9 (s), 31.0 (t), 18.4 (q)



Beispiel 97:

$[(\pm)-(4\alpha,6\alpha,8\alpha R^*)]-4a,5,9,10,11,12\text{-Hexahydro-}6\text{-hydroxy-}3\text{-methoxy-}1,11\text{-dimethyl-}11\text{-(2-methyl-2-propenyl)-}6\text{H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Chlorid (MH-66)}$



150 mg (0.50 mmol)

1-Methylepigalanthamin (XXIII)

45.0 mg (1.50 mmol) = 3 eq.

1-Chlor-2-methylprop-2-en

4.00 ml

Dimethylformamid

Die Reaktion wurde bei 70°C durchgeführt und nach 100 min aufgearbeitet, indem das Reaktionsgemisch auf 50 ml Diethylether getropft wurde.

Ausbeute: 160 mg (0.41 mmol = 82% d. Th.) farbloses Pulver

$C_{22}H_{30}ClNO_3$ [391.94]

DC:

$R_f = 0.09$ (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

M.p.:

162-164°C

$C_{22}H_{30}ClNO_3 \times 0.7 H_2O \times 0.15 C_3H_7NO$ [415.51]

	% C	% H	% N
berechnet	64.90	7.87	3.88
gefunden	64.77	7.68	3.95

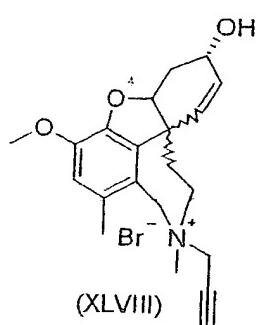
FID-Nummern:

¹H: MHEM0F.175, ¹³C: MHEM0F.175, DEPT: MHEM4F.175

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 144.7 (s), 134.2 (s), 134.1 (s), 131.1 (d), 127.5 (t), 114.4 (d), 87.3 (d), 73.0 (t), 60.7 (d), 59.4 (t), 55.6 (q), 46.3 (s), 23.8 (q), 18.9 (q)

Beispiel 98:

$[(\pm)-(4\alpha,6\alpha,8\alpha R^*)]-4a,5,9,10,11,12\text{-Hexahydro-}6\text{-hydroxy-}3\text{-methoxy-}1,11\text{-dimethyl-}11\text{-(2-propinyl)-}6\text{H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid (MH-71)}$



150 mg (0.50 mmol)

1-Methylepigalanthamin (XXIII)

180 mg (1.50 mmol) = 3 eq.

3-Brom-1-propin (Propargylbromid)

100% 100% 100%

P2
- 74 -

4.00 ml

Dimethylformamid

Die Reaktion wurde bei 70°C durchgeführt und nach 2.5 h aufgearbeitet, indem das Reaktionsgemisch auf 30 ml Diethylether getropft wurde.

Ausbeute: 167 mg (0.40 mmol = 82% d. Th.) hellbraunes Pulver

C₂₁H₂₆BrNO₃ [420.35]

DC:

R_f = 0.09 (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

M.p.:

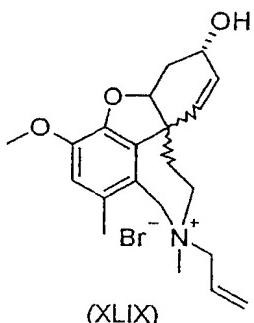
158-162°C

FID-Nummern:

¹H: MHEM0F.176, ¹³C: MHEM0F.511, DEPT: MHEM1F.511

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 144.8 (s), 133.9 (s), 131.2 (s), 114.5 (d), 87.2 (d), 83.7 (d), 72.6 (d), 55.6 (q), 46.3 (s), 31.9 (t), 18.8 (q)

Beispiel 99:



[(±)-(4aα,6aα,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-11-(2-propenyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid (MH-72)

150 mg (0.50 mmol)

1-Methylepigalanthamin (XXIII)

0.13 ml (1.50 mmol) = 3 eq.

3-Brom-1-propen (Allylbromid)

4.00 ml

Dimethylformamid

Die Reaktion wurde bei 60°C durchgeführt und nach 2 h aufgearbeitet.

83

- 75 -

Ausbeute: 150 mg (0.36 mmol = 64% d. Th.) hellbraunes Pulver

$C_{21}H_{28}BrNO_3$ [422.36]

DC:

$R_f = 0.11$ (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

M.p.:

140-145°C

$C_{21}H_{28}BrNO_3 \times 1 H_2O \times 0.25 C_3H_7NO$ [458.64]

	% C	% H	% N
berechnet	56.96	6.98	3.82
gefunden	56.69	6.65	4.05

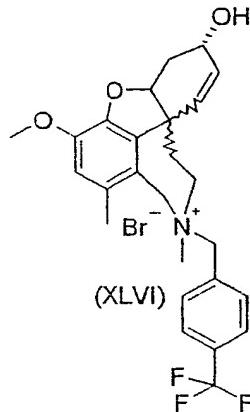
FID-Nummern:

¹³C: MHEM0F.505, DEPT: MHEM1F.505

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 144.7 (s), 134.5 (d), 134.0 (s), 131.1 (s), 128.3 (s), 126.1 (d), 115.3 (d), 114.4 (d), 87.2 (d), 60.7 (d), 59.8 (t), 55.6 (q), 46.3 (s), 31.5 (t), 18.8 (q)

Beispiel 100:

[(±)-(4aα,6aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-11-(4-(trifluormethyl)phenylmethyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid (MH-75)



150 mg (0.50 mmol)

1-Methylepigalanthamin (XXIII)

357 mg (1.50 mmol) = 1.4 eq.

4-Trifluormethyl-benzylbromid

4.00 ml

Dimethylformamid

Die Reaktion wurde bei 70°C durchgeführt und nach 1 h aufgearbeitet.

Ausbeute: 142 mg (0.26 mmol = 53% d. Th.) hellgelbes Pulver

$C_{26}H_{29}BrF_3NO_3$ [540.42]

DC:

$R_f = 0.10$ (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

M.p.:

178-182°C

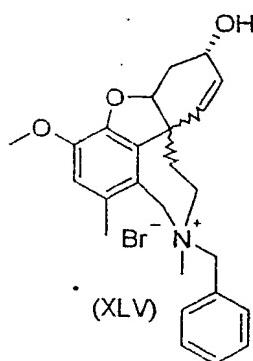
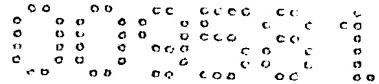
FID-Nummern:

¹³C: MHEM0F.001, CH-COSY: mh-75

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 144.8 (s), 134.4 (d + d), 134.2 (d), 132.6 (s), 131.2 (s), 130.9 (s), 130.3 (s), 126.6 (d), 125.8 (s), 121.2 (d), 114.5 (d), 87.3 (d), 60.8 (d), 55.6 (q), 46.3 (s), 34.3(t), 18.7 (q)

Beispiel 101:

[(±)-(4aα,6aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-11-(phenylmethyl)-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid (MH-76)



153 mg (0.51 mmol)

1-Methylepigalanthamin (XXIII)

92 mg (0.51 mmol)

Benzylbromid

4.00 ml

Dimethylformamid

Die Reaktion wurde bei 70°C durchgeführt und nach 3 h aufgearbeitet.

Ausbeute: 150 mg (0.32 mmol = 63% d. Th.) hellbraunes Pulver

$C_{25}H_{30}BrNO_3$ [472.42]

DC:

$R_f = 0.11$ (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

M.p.:

169-175°C

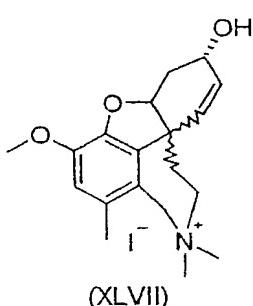
FID-Nummern:

¹H: MHEM0F.108, ¹³C: MHEM0F.528, DEPT: MHEM1F.528

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 144.6 (s), 134.1 (s), 133.4 (d), 131.0 (s), 130.4 (d), 128.9 (d), 128.1 (s), 114.4 (d), 87.2 (d), 61.8 (d), 59.4 (t), 55.6 (q), 46.3 (s), 31.5 (t), 18.6 (q)

Beispiel 102:

[(±)-(4aα,6aα,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11,11-trimethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Iodid (MH-81)



210 mg (0.70 mmol)

1-Methylepigalanthamin (XXIII)

290 mg (2.10 mmol) = 3 eq.

Methyliodid

4.00 ml

Dimethylformamid

Die Reaktion wurde bei 70°C durchgeführt und nach 2 h aufgearbeitet, indem das Reaktionsgemisch auf 30 ml Diethylether getropft wurde.

Ausbeute: 240 mg (0.54 mmol = 77% d. Th.) hellbraunes Pulver

$C_{19}H_{26}INO_3$ [443.32]

DC:

$R_f = 0.05$ (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

M.p.:

Zersetzung >280°C

PS
- 21 -

	% C	% H	% N
berechnet	51.48	5.91	3.16
gefunden	51.25	5.75	3.32

FID-Nummern:

^{13}C : MHEM0F.512, DEPT: MHEM1F.512

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, DMSO-d₆): δ 144.7 (s), 133.6 (s), 131.1 (s), 114.4 (d), 87.1 (d), 62.2 (t), 60.7 (q), 55.5 (q), 48.4 (d), 46.2 (s), 31.5 (t), 18.9 (q)

[4aS-(4 α ,6 α ,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 11-oxid, Epigalanthamin-N-oxid (Pi-23)

49.7 mg (0.17 mmol)	Epigalanthamin (26)
29.9 mg (0.17 mmol)	3-Chlorperbenzoësäure
0.03 ml	Wasserstoffperoxid (35%)
5 ml	Chloroform
1 eq.	epi-Galanthamin
1-1.5 eq.	3-Chlorperbenzoësäure
100 ml	Chloroform / 1 g Galanthaminderivat
0.7 ml	H ₂ O ₂ (35%) / 1 g Galanthaminderivat

Die 3-Chlorperbenzoësäure wird in 1/3 Chloroform gelöst, mit Wasserstoffperoxid versetzt und 2 Minuten gerührt. Anschließend wird diese Lösung zu einer Lösung des Galanthaminderivats in 2/3 Chloroform hinzugefügt, 15 Minuten gerührt, eingeengt und mittels Säulenchromatographie gereinigt (Gradient: CHCl₃ : MeOH = 9:1 : MeOH = 9:1 : MeOH)

Ausbeute: 37 mg (71% d. Th.)

C₁₇H₂₁NO₄ [303.36]

DC: R_f = 0.05 (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

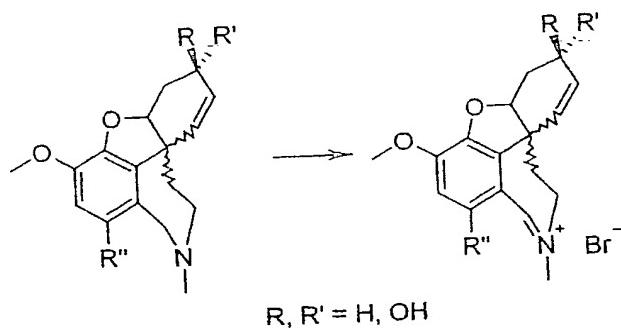
FID-Nummern:

^1H : MHEM0F.429

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl₃): δ 6.67 (s, 2 H), 5.96 (bs, 2 H), 4.78 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 4.67-4.50 (m, 2 H), 4.26 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.67-3.41 (m, 2 H), 3.41 (s, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 2.77 (dt, J = 13.1, 3.7 Hz, 1 H), 2.05 (bs, 1 H), 1.74 (t, J = 11.3 Hz, 1 H)

Beispiel 106:

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Galanthaminiumbromid-Derivaten

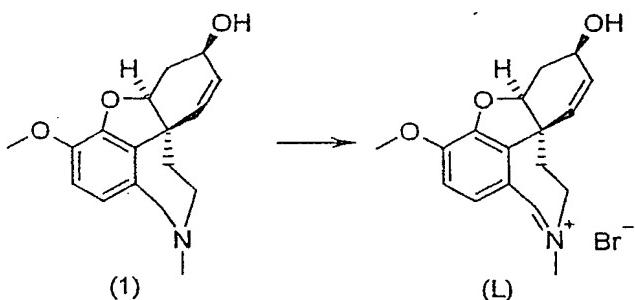


1 eq. Galanthaminderivat
 1 eq. N-Bromsuccinimid
 50 ml Methylchlorid oder Chloroform, dest. über P_2O_5 / 1 g Galanthaminderivat

Das Edukt wird im Lösungsmittel gelöst und unter Röhren N-Bromsuccinimid zugegeben. Es bildet sich sofort ein Niederschlag, der nach einer entsprechenden Zeit abgesaugt, gewaschen und trockengesaugt wird.

Schritt 1a:

[4aS-(4a α ,6 β ,8aR*)]-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid, Galanthaminumbromid (MH-119)



200 mg (0.7 mmol)	Galanthamin (1)
124 mg (0.7 mmol)	N-Bromsuccinimid
10 ml	Methylenchlorid oder Chloroform, dest. über P ₂ O ₅

Der entstandene Niederschlag wurde nach 10 min abgesaugt.

Ausbeute: 230 mg (0.63 mmol = 90% d. Th.) hellgelbes Pulver

$C_{17}H_{20}BrNO_3$ [366.25]

DC: $R_f = 0.58$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ NH}_4\text{OH}$)

M.p.: 216-219°C

$C_{17}H_{20}BrNO_3 \times 0.1 HBr$ [374.34]

	% C	% H	% N
berechnet	54.55	5.41	3.74
gefunden	54.52	5.36	3.66

FID-Nummern:

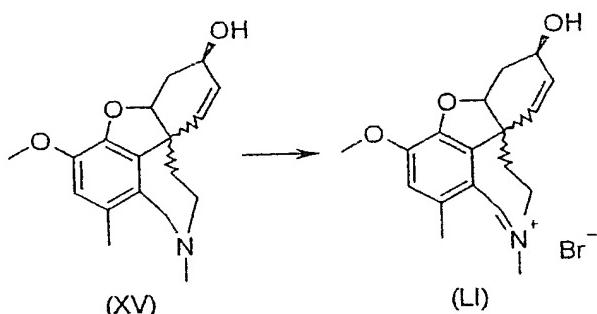
¹H: MHEM0F.281, ¹³C: MHEM1F.281, DEPT: MHEM2F.281

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 9.10 (s, 1 H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 5.92 (dd, *J* = 10.3, 4.5 Hz, 1 H), 5.73 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 4.74 (s, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 4.11 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 2.38 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H), 2.15 (m, 3 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 167.3 (d), 151.3 (s), 146.2 (s), 136.9 (s), 133.0 (d), 129.8 (d), 126.4 (d), 115.0 (s), 112.9 (d), 87.0 (d), 58.9 (d), 56.4 (q), 54.0 (t), 51.5 (q), 45.9 (s), 31.1 (t), 29.7 (t)

Stufe 1:

P7
- 79 -

$[(\pm)-(4\alpha\alpha,6\beta,8\alpha R^*)]-4a,5,9,10$ -Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid, 1-Methylgalanthaminiumbromid (Pi-8)



200 mg (0.66 mmol) 1-Methylgalanthamin (XV)

118 mg (0.66 mmol) N-Bromsuccinimid

5 ml Chloroform

Nach 5 Minuten entstand ein orange-gelber Niederschlag, der nach 15 Minuten abgesaugt wurde. Der Niederschlag (162 mg) wurde zweimal mit Diethylether gewaschen. Das Filtrat wurde eingeengt, in wenig Ethanol aufgenommen und in Diethylether ausgefällt (54 mg).

Ausbeute: 216 mg (0.57 mmol = 86% d. Th.) orange-gelbes Pulver

$C_{18}H_{22}BrNO_3$ [380.28]

DC: $R_f = 0.02$ ($CHCl_3 : MeOH = 9:1$)

M.p.: 223-226°C

$C_{18}H_{22}BrNO_3 \times 0.35 HBr$ [408.60]

	% C	% H	% N
berechnet	52.91	5.51	3.43
gefunden	52.99	5.52	3.48

1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ 9.06 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 5.81 (dd, $J = 10.1, 4.5$ Hz, 1 H), 5.54 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 4.74 (s, 1 H), 4.17-3.95 (m, 4 H), 3.91 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 2.40-1.96 (m, 4 H);

^{13}C -NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ 166.4 (d), 150.5 (s), 144.7 (s), 140.4 (s), 136.7 (s), 128.4 (d), 127.9 (d), 114.9 (d), 113.9 (s), 86.5 (d), 58.7 (d), 56.3 (q), 54.4 (t), 50.5 (q), 47.0 (s), 35.1 (t), 29.4 (t), 18.9 (q)

$[4aS-(4\alpha\alpha,6\beta,8\alpha R^*)]-4a,5,9,10,11,12$ -Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 11-oxid, Galanthamin-N-oxid (RMA-1)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Galanthamin-12-carbonitrilderivaten

1 eq. Galanthaminiumderivat

3 eq. Kaliumcyanid

30 ml Wasser / 1 g Galanthaminiumderivat

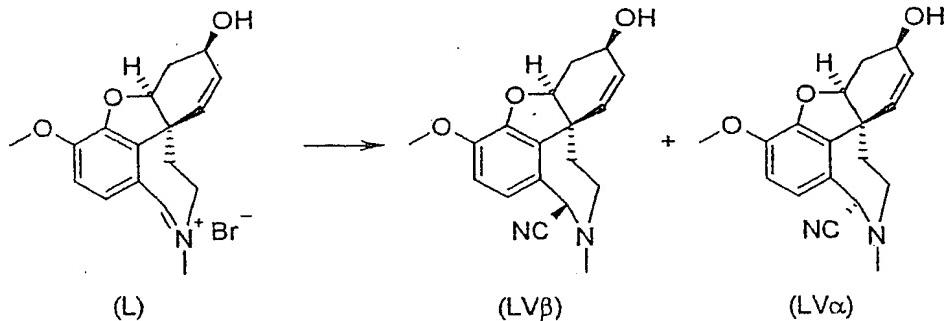
10 ml Diethylether / 1 g Galanthaminiumderivat

Das Edukt wurde in einem Scheidetrichter in Wasser gelöst und die Lösung mit Ether überschichtet, dann festes Kaliumcyanid (frisch verrieben) dazugegeben, wobei sich sofort ein weißer Niederschlag in der wässrigen Phase bildete. Nach etwa 2-3 Minuten wurde das Produkt durch Schütteln in die Etherphase

extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Ether und bei schwerer löslichen Derivaten mit Chloroform erschöpfend extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Bei Bedarf wurde das erhaltene Produkt über eine Kieselgelsäule gereinigt (Laufmittel: $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$, wenn nicht anders angegeben).

Stufe 2:

[4aS-(4a α ,6 β ,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-12-carbonitril, Galanthamin-12-carbonitril (MH-123)



3.50 g (9.56 mmol)

Glanthaminiumbromid (L)

1.90 g (28.7 mmol) = 3 eq.

Kaliumcyanid

100 ml

Wasser

40.0 ml

Diethylether

Die Reaktion wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift durchgeführt.

Rohausbeute >2 g

Das ölige Rohgemisch, bestehend aus einem Isomerenverhältnis von ca. 9:1, wurde in möglichst wenig Ethanol gelöst und unter Rühren das Hauptisomer zur Kristallisation gebracht. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat mit der Waschlösung vereinigt und eingeengt. Der Vorgang wurde wiederholt, bis die Hauptmenge an reinem Hauptisomer isoliert war.

Ausbeute: 990 mg (3.28 mmol = 34% d. Th.) weißes Pulver

$C_{18}H_{20}N_2O_3$ [312.37]

Es verblieb ein Gemisch aus beiden Isomeren (Verhältnis 9:1) und Galanthamin, das während der Isolierung des Hauptisomers entsteht, welches durch Säulen gereinigt werden konnte. Aus der Säule eluierte wieder das Isomerengemisch im Verhältnis 9:1, da es sich auf der Säule ineinander umwandelt.

-DC: R_f = 0.77 Hauptisomer

0.63 Nebenisomer (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

M.p. 151-155°C

$C_{18}H_{20}N_2O_3 \times 0.1 H_2O$ [314.17]

	% C	% H	% N
berechnet	68.82	6.48	8.92

PP
- 81 -

gefunden	68.85	6.32
		8.69

FID-Nummern:

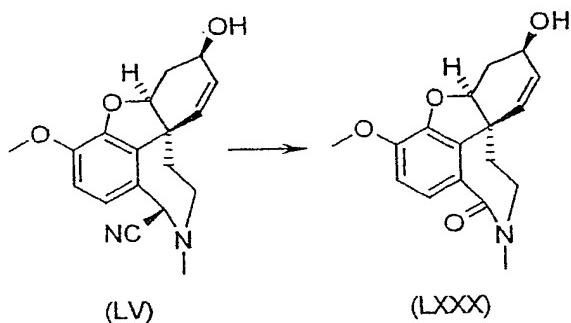
¹H: MHEM0F.289, ¹³C: MHEM1F.289, DEPT: MHEM2F.289

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.70 (s, 2 H), 6.35 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 6.07 (dd, J = 10.2, 5.3 Hz, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 4.15 (dt, J = 11.1, 5.0 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.50 (dd, J = 15.0, 13.6 Hz, 1 H), 2.91 (s, 1 H), 2.74-2.61 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.38 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 1.98-2.08 (m, 2 H), (dt, J = 15.0, 3.2 Hz, 1 H), 1.78 (ddd, J = 13.7, 5.0, 1.2 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 146.7 (s), 145.6 (s), 132.9 (s), 128.2 (d), 126.9 (d), 124.2 (s), 122.5 (s), 111.6 (d), 88.9 (d), 61.6 (d + d), 55.9 (q), 49.9 (t), 48.1 (s), 46.1 (q), 36.4 (t), 29.7 (t)

Beispiel 110:

12-Oxogalanthamin

[4aS-(4α,6β,8aR*)]-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-12(11H)-on (MH-128)



200 mg (0.64 mmol)

Galanthamin-12-carbonitril (LV)

0.64 ml (0.64 mmol)

Natriumtrimethylsilanolat (1 M in CH₂Cl₂)

5 ml

absolutes Tetrahydrofuran

Die Edukte wurden unter N₂-Atmosphäre bei Raumtemperatur 72 h gerührt, wobei sich ein Niederschlag bildete, der abgesaugt, mit Tetrahydrofuran gewaschen und getrocknet wurde.

Ausbeute: 177 mg (0.59 mmol = 92% d. Th.) hellgelbes Pulver

C₁₇H₁₉NO₄ [301.35]

DC: R_f = 0.65 (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

M.p.: 251-255°C

FID-Nummern:

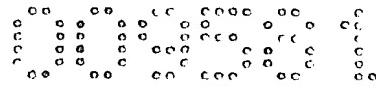
¹H: MHEM0F.298, ¹³C: MHEM1F.298, DEPT: MHEM2F.298

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.87 (dd, J = 9.8, 5.3 Hz, 1 H), 5.53 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 4.74 (bs, 1 H), 4.13 (dt, J = 10.1, 4.8 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.80 (dt, J = 14.1, 2.1 Hz, 1 H), 3.25-3.16 (m, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 2.71 (dt, J = 15.7, 1.7 Hz, 1 H), 2.31 (dt, J = 14.1, 3.9 Hz, 1 H), 2.06 (ddd, J = 15.7, 5.0, 2.3 Hz, 1 H), 1.83 (dt, J = 14.6, 2.5 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 168.3 (s), 146.9 (s), 145.1 (s), 131.7 (s), 131.6 (d), 125.2 (d), 124.4 (d), 123.4 (s), 111.9 (d), 89.2 (d), 61.0 (d), 55.8 (q), 49.5 (t), 48.0 (s), 38.3 (t), 34.9 (q), 29.3 (t)

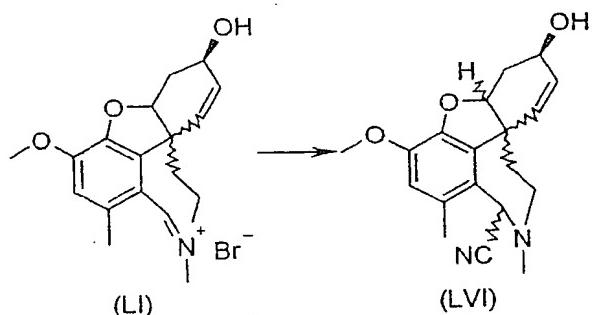
Beispiel 113:

[(±)-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-

[(±)-(4aα,6β,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-



ef|[2]benzazepin-12-carbonitril, 1-Methylgalanthamin-12-carbonitril (Pi-12)



300 mg (0.79 mmol)

1-Methylgalanthiniumiumbromid (LI)

154 mg (2.36 mmol) = 3 eq.

Kaliumcyanid

20.0 ml

Wasser

Zu 205 mg eines weißen Rohproduktes als Diastereomerengemisch umgesetzt.

$C_{19}H_{22}N_2O_3$ [326.39]

DC: $R_f = 0.30/0.65$ (Diastereomerengemisch; Ethylacetat)

M.p.: 72-73°C

$C_{19}H_{22}N_2O_3 \times 0.5 H_2O$ [335.39]

	% C	% H	% N
berechnet	68.04	6.91	8.35
gefunden	67.91	6.62	8.20

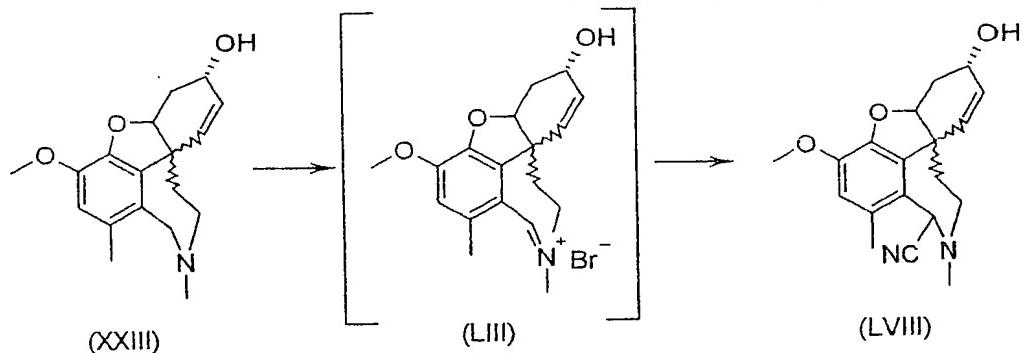
FID-Nummern:

1H : MHEM0F.410, ^{13}C : SX200299 (EXPNO 40), DEPT: SX200299 (EXPNO 41)

1H -NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.59 (s, 1 H), 6.31 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.4 H), 6.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.6 H), 6.01 (dd, $J = 9.2, 5.0$ Hz, 1 H), 4.96 (s, 0.6 H), 4.83 (s, 0.4 H), 4.57 (bs, 0.6 H), 4.50 (bs, 0.4 H), 4.12 (dt, $J = 15.5, 4.9$ Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.47 (ddd, $J = 13.9, 9.8, 3.4$ Hz, 1 H), 2.88 (dt, $J = 14.6, 3.8$ Hz, 1 H), 2.70 (bs, 1 H), 2.62 (s, 1.8 H), 2.60 (s, 1.2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.10-1.92 (m, 2 H), 1.87-1.68 (m, 1 H); ^{13}C -NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 100 MHz, $CDCl_3$): δ 145.5 (s), 145.4 (s), 145.3 (s), 144.8 (s), 135.7 (s), 133.6 (s), 129.7 (d), 129.3 (d), 129.6 (s), 128.7 (s), 128.4 (d), 127.7 (d), 122.9 (s), 122.8 (s), 116.7 (s), 115.3 (s), 114.5 (d), 114.4 (d), 89.4 (d), 88.9 (d), 62.3 (d), 62.2 (d), 57.9 (d), 56.6 (d), 56.5 (q), 56.3 (q), 51.0 (t), 50.3 (t), 49.0 (s), 47.9 (s), 47.2 (q), 47.2 (s), 36.8 (t), 33.7 (t), 30.2 (t), 20.3 (q), 19.3 (q)

Beispiel 115:

$[(\pm)-(4\alpha,6\alpha,8aR^*)]-4a,5,9,10,11,12$ -Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-1,11-dimethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-e]benzazepin-12-carbonitril, 1-Methylepigalanthamin-12-carbonitril (Pi-19)





1-Methylepigalanthaminiumbromid wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Galanthaminiumderivaten hergestellt, wobei sich jedoch kein Niederschlag bildete. Die Reaktionslösung wurde daher zur Trockene eingeengt, der verbleibende Rückstand in Ether aufgenommen, abgesaugt und gewaschen. Das verbliebene Rohprodukt wurden nach NMR-Analyse direkt in die folgende Reaktion eingesetzt.

500 mg (1.32 mmol) 1-Methylepigalanthaminiumbromid (LIII)

260 mg (3.96 mmol) = 3 eq. Kaliumcyanid

50 ml Wasser

Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$).

Ausbeute: 220 mg (0.67 mmol = 51% d. Th.) weißer Schaum

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ [326.39]

DC: $R_f = 0.70/0.60$ (Diastereomerengemisch; $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$)

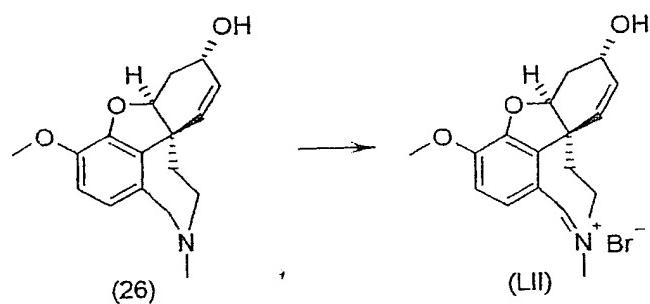
FID-Nummern:

^1H : MHEM0F.456, ^{13}C : MHEM1F.456, DEPT: MHEM2F.456

$^1\text{H-NMR}$ (Gemisch aus 2 Isomeren, 200 MHz, CDCl_3): δ 6.57 (s, 1 H), 6.26 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 5.82 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.94 und 4.82 (s, 1 H), 4.74-4.55 (m, 1 H), 4.50 und 4.45 (m, 1 H), 3.87 und 3.84 (s, 3 H), 3.55-3.32 (m, 1 H), 3.05-2.68 (m, 2 H), 2.58 und 2.57 (s, 3 H), 2.33 und 2.30 (s, 3 H), 2.23-2.07 (m, 1 H), 1.93-1.63 (m, 2 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (Gemisch aus 2 Isomeren, 50 MHz, CDCl_3): δ 146.0 (s), 145.8 (s), 144.5 (s), 144.1 (s), 135.0 (s), 133.0 (s), 132.2 (d), 131.7 (d), 129.5 (d), 128.5 (s), 127.6 (s), 127.1 (d), 122.4 (s), 122.2 (s), 116.4 (s), 114.8 (s), 113.9 (d), 113.8 (d), 88.5 (d), 88.4 (d), 63.0 (d), 62.6 (d), 57.2 (d), 56.4 (d), 56.0 (q), 55.8 (q), 50.7 (t), 50.0 (t), 48.4 (s), 47.3 (s), 46.7 (q), 36.9 (t), 34.1 (t), 31.7 (t), 19.8 (q), 18.8 (q)

Beispiel 116:

[4aS-(4a α ,6 α ,8aR*)]-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid, Epigalanthaminiumbromid (Pi-13)



0.78 g (2.71 mmol)

Epigalanthamin (26)

0.48 g (2.71 mmol)

N-Bromsuccinimid

102
- 84 -

6 ml

absolutes Chloroform

Ausbeute: 0.91 g (2.48 mmol = 92% d. Th.)

C₁₇H₂₀BrNO₃ [366.25]

DC: R_f = 0.05 (CHCl₃ : MeOH = 9:1 + 1% NH₄OH)

M.p.: 205-210°C

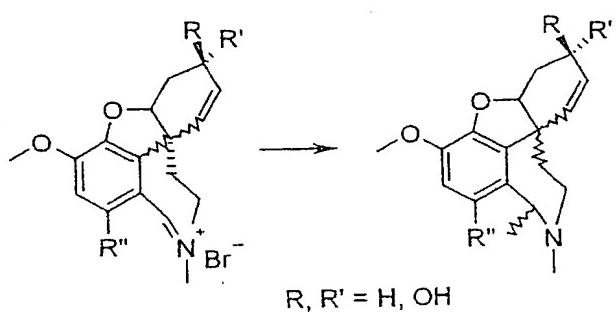
C₁₇H₂₀BrNO₃ x 0.3 HBr [390.52]

	% C	% H	% N
berechnet	52.28	5.24	3.59
gefunden	52.12	5.18	3.88

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 9.10 (s, 1 H), 7.51 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 5.82 (d, J = 12.7 Hz, 1 H), 5.68 (d, J = 12.7 Hz, 1 H), 4.80 (bs, 1 H), 4.40-4.21 (m, 1 H), 4.21-4.04 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 2.60 (s, 1 H), 2.30-2.10 (m, 2 H), 1.81-1.60 (m, 1 H); ¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 167.3 (d), 151.2 (s), 146.5 (s), 137.3 (s), 134.4 (d), 133.0 (d), 126.0 (d), 115.0 (s), 113.0 (d), 88.0 (d), 60.7 (d), 56.4 (q), 54.2 (t), 51.4 (q), 46.2 (s), 31.5 (t), 30.8 (t)

Beispiel 117:

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von 12-Methylgalanthaminderivaten



- 1 eq. Galanthaminiumderivat
2-4 eq. Methylmagnesiumiodid (3M in Diethylether)
20 ml abs.-Diethylether / 1 g. Galanthaminiumderivat

Das gesamte Grignardreagens wurde unter N₂-Atmosphäre vorgelegt und anschließend das feste Galanthaminiumderivat ohne Lösungsmittel zugegeben. Nach der jeweils angegebenen Zeit wurde Diethylether zugefügt und eine bestimmte Zeit gerührt, wobei sich die feste Masse auflöste. Dann wurde mit Wasser hydrolysiert, die Reaktionslösung mit konz. Ammoniak basisch gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.

Die Probleme, welche bei diesen Reaktionen auftraten werden im Speziellen Teil besprochen

cccccccccccccccccccc

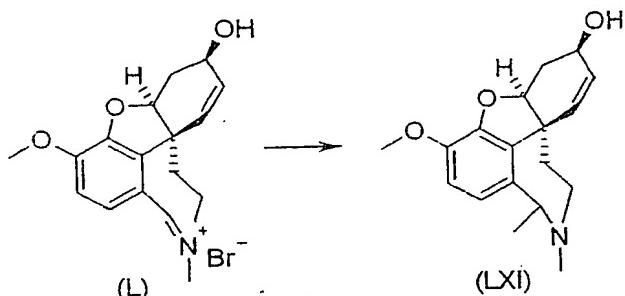
103
- 85 -

(Kapitel).

- 104 -

Beispiel 117a:

[4aS-(4a α ,6 α ,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11,12-dimethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-e][2]benzazepin-6-ol, 12-Methylgalanthamin (Pi-4)



2.00 g (5.46 mmol)

Galanthaminiumbromid (L)

6.70 ml (20.2 mmol) = 3.7 eq.

Methylmagnesiumiodid (3M in Diethylether)

40 ml

abs. Diethylether

Nach 40 min wurde das Lösungsmittel zugegeben und 5 h gerührt, bevor hydrolysiert wurde.

Ausbeute: 760 mg (2.52 mmol = 46% d. Th.) hellgelber Schaum

$C_{18}H_{23}NO_3$ [301.38]

DC: R_f = 0.65 (CHCl₃: MeOH = 9:1 + 1% NH₄OH)

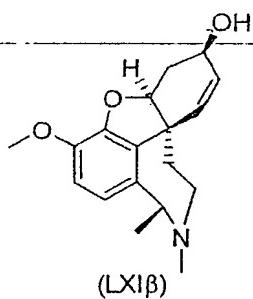
M.p.: 46-48°C

FID-Nummern:

¹H: MHEM0F.279, ¹³C: MHEM1F.279, DEPT: MHEM2F.279

¹H-NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 200 MHz, CDCl₃): δ 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 0.8 H); 6.65 (s, 0.2 H), 6.64 (s, 0.2 H), 6.57 (d, J = 8.3 Hz, 0.8 H), 6.13 (d, J = 10.1 Hz, 0.2 H), 6.07 (d, J = 10.1 Hz, 0.8 H), 5.94 (dd, J = 10.1, 4.4 Hz, 1 H), 4.54 (bs, 1 H), 4.26 (q, J = 7.0 Hz, 0.2 H), 4.08 (t, J = 4.4 Hz, 1 H), 3.88 (q, J = 7.4 Hz, 0.8 H), 3.80 (s, 0.6 H), 3.78 (s, 2.4 H), 3.62 (ddd, J = 14.6, 13.2, 1.0 Hz, 0.8 H), 3.45 (d, 14.2 Hz, 0.2 H), 3.12 (dt, J = 14.8, 3.3 Hz, 0.2 H), 2.85 (td, J = 15.5, 3.5 Hz, 0.8 H), 2.76 (bs, 1 H), 2.63 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.16 (d, J = 2.7 Hz, 0.2 H), 1.98 (dt, J = 15.5, 2.3 Hz, 0.8 H), 1.95 (dd, J = 15.5, 2.3 Hz, 0.2 H), 1.51 (d, J = 7.3 Hz, 2.4 H), 1.47 (d, J = 7.3 Hz, 0.6 H); ¹³C-NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 50 MHz, CDCl₃): δ 146.1 und 145.6 (s), 143.8 und 143.4 (s), 134.9 und 132.6 (s), 132.4 und 131.3 (s), 129.3 (d), 127.6 und 127.3 (d), 126.9 (d), 122.0 und 119.9 (d), 111.5 und 110.8 (d), 88.6 und 88.5 (d), 64.0 (d), 61.9 und 61.6 (d), 58.3 und 55.7 (q), 48.8 (s), 44.1 (t), 41.3 (q), 31.5 und 31.0 (t), 29.9 und 29.7 (t), 21.8 und 17.5 (q)

[4aS-(4a^á,6^â,8aR^{*},12R^{*})]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11,12-dimethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-e][2]benzazepin-6-ol, 12-Methylgalanthamin (Hauptisomer)



105
- 81 -

Das Isomerengemisch wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ NH}_4\text{OH}$), wobei ein reines Isomer erhalten werden konnte.

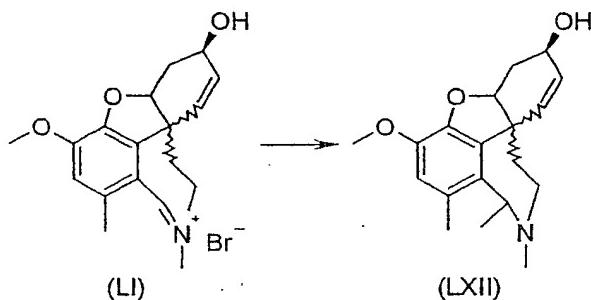
FID-Nummern:

^1H : MHEM0F.307, ^{13}C : MHEM1F.307

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 6.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.07 (d, $J = 10.1$ Hz, 1 H), 5.94 (dd, $J = 10.1, 4.4$ Hz, 1 H), 4.54 (bs, 1 H), 4.08 (t, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 3.88 (q, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.62 (dd, $J = 14.6, 13.2$ Hz, 1 H), 2.85 (td, $J = 15.5, 3.5$ Hz, 1 H), 2.63 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.11 (dt, $J = 13.3, 2.4$ Hz, 1 H), 1.95 (ddd, $J = 16.5, 5.0, 1.8$ Hz, 1 H), 1.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.47 (dd, $J = 13.3$ Hz, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 146.2 (s), 143.5 (s), 135.1 (s), 131.4 (s), 129.4 (d), 127.4 (d), 122.2 (d), 111.6 (d), 88.8 (d), 64.0 (d), 61.8 (d), 55.8 (q), 48.9 (s), 44.2 (t), 41.5 (q), 31.7 (t), 29.8 (t), 21.9 (q)

Beispiel 117b:

$[(\pm)-(\text{4a}\alpha,\text{6}\beta,\text{8aR}^*)]-4\alpha,\text{5},\text{9},\text{10},\text{11},\text{12-Hexahydro-3-methoxy-6H-1,11,12-trimethyl-benzofuro[3a,3,2-ef]benzazepin-6-ol, 1,12-Dimethylgalanthamin (Pi-21)}$



500 mg (1.31 mmol)

1-Methylgalanthaminiumbromid (LI)

1.00 ml (3.00 mmol) = 2.3 eq. Methylmagnesiumiodid (3M in Diethylether)

15 ml

absoluter Diethylether

Während der Eduktzugabe wurden 5 ml Diethylether zugefügt, um das Reaktionsgemisch rührbar zu halten. Nach Ende der Eduktzugabe (30 min) wurden weitere 10 ml Diethylether zugegeben. Nach 2.5 Stunden wurde das Reaktionsgemisch hydrolysiert.

Ausbeute: 73 mg (0.23 mmol = 18% d. Th.)

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ [315.41]

DC: $R_f = 0.50$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1 + 1\% \text{ NH}_4\text{OH}$)

M.p.: 45-50°C

FID-Nummern:

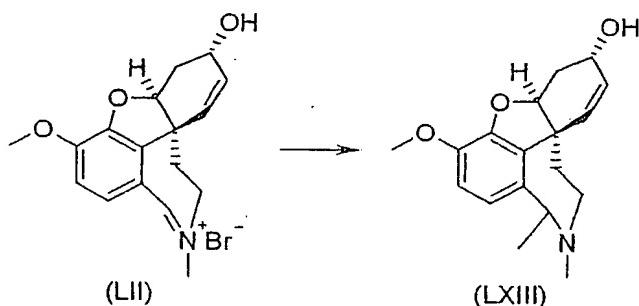
^1H : MHEM0F.422, ^{13}C : MHEM0F.553, DEPT: MHEM1F.516

$^1\text{H-NMR}$ (Gemisch aus 2 Isomeren, 200 MHz, CDCl_3): δ 6.57 (s, 1 H), 6.06 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 5.95 (dd,

- 106 -

$J = 10.2, 4.5$ Hz, 1 H), 4.59-4.44 (m, 1 H), 4.17-4.03 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.75-3.55 (m, 1 H), 2.97-2.77 (m, 1 H), 2.73-2.55 (m, 1 H), 2.51 (s, 0.5 H), 2.46 (s, 2.5 H), 2.25 (s, 3 H), 2.15-1.87 (m, 2 H), 1.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.30-1.18 (m, 1 H); ^{13}C -NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 50 MHz, CDCl_3): δ 144.7 (s), 142.9 (s), 132.5 und 131.7 (s), 130.4 und 129.0 (s), 129.3 (d), 127.8 und 126.8 (s), 127.5 (d), 114.3 und 114.0 (d), 88.7 und 88.4 (d), 62.2 und 61.8 (d), 59.3 und 58.8 (d), 56.0 und 55.8 (q), 49.4 und 48.4 (s), 44.3 (t), 41.5 (q), 31.7 (t), 29.9 (t), 19.7 und 19.2 (q), 18.8 (q)

[4aS-(4aá,6á,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11,12-dimethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 12-Methylepiqalanthamin (Pi-22)



300 mg (0.82 mmol)

Epigalanthaminiumbromid (LII)

1.00 ml (3.00 mmol) = 3.70 eq.

Methylmagnesiumiodid (3M in Diethylether)

Das Grignardreagens wurde über 30 min zugegeben, anschließend 5 ml Ether zugesetzt. Nach 20 min wurden weitere 15 ml Ether zugegeben und nach 3 h hydrolysiert.

Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$).

Ausbeute: 60 mg (0.20 mmol = 24% d. Th.)

$C_{18}H_{23}NO_3$ [301.39]

DC: $R_f = 0.78$ (CHCl₃ : MeOH = 9:1 + 1% NH₄OH)

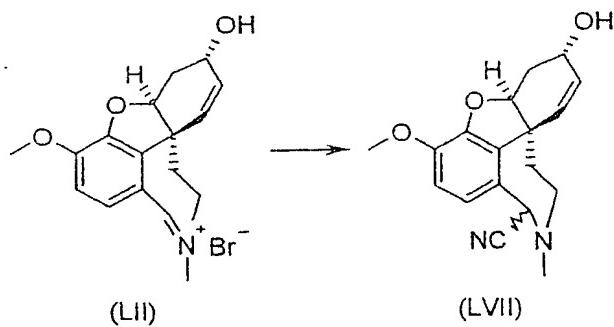
FID-Nummern:

¹H: MHEM0F.430, ¹³C: MHEM1F.430, DEPT: MHEM2F.430

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 6.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.04 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 5.76 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 4.70-4.57 (m, 1 H), 4.54 (bs, 1 H), 3.93-3.82 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.61 (t, *J* = 13.6 Hz, 1 H), 2.94-2.67 (m, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.20 (td, *J* = 13.2, 2.4 Hz, 1 H), 1.69 (ddd, *J* = 13.6, 10.6, 2.0 Hz, 1 H), 1.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.59-1.44 (m, 1 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 147.0 (s), 143.2 (s), 134.5 (s), 131.3 (d), 131.1 (s), 128.9 (d), 121.5 (d), 111.2 (d), 88.6 (d), 64.1 (d), 62.7 (d), 55.6 (q), 48.6 (s), 44.4 (t), 41.2 (q), 32.0 (t + t), 21.8 (q)

Beispiel 118:

[4aS-(4a^á,6^á,8aR*)]-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-12-carbonitril, Epigalanthamin-12-carbonitril (Pi-14)



107
- 89 -

500 mg (1.37 mmol) Epigalanthaminiumbromid (LII)

270 mg (4.10 mmol) = 3 eq. Kaliumcyanid

15.0 ml Wasser

Ausbeute: 0.33 g (1.06 mmol = 77% d. Th.)

C₁₈H₂₀N₂O₃ [312.37]

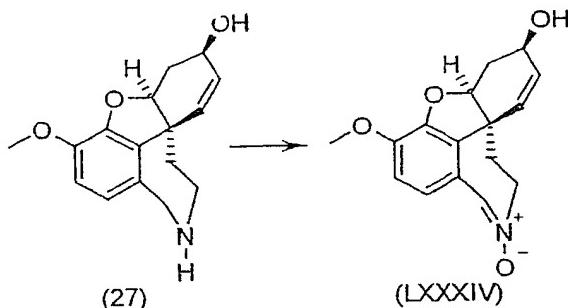
DC: R_f = 0.75 (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

M.p.: 90-96°C

¹H-NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 200 MHz, CDCl₃): δ 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 0.3 H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 0.3 H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 0.7 H), 6.62 (d, J = 8.3 Hz, 0.7 H), 6.31 (dt, J = 10.5, 1.6 Hz, 0.7 H), 6.03 (d, J = 10.5 Hz, 0.3 H), 5.85 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 5.22 (s, 0.3 H), 4.64 (s, 0.7 H), 4.58 (bs, 1 H), 3.86 (s, 0.9 H), 3.85 (s, 2.1 H), 3.12 (dt, J = 14.8, 3.2 Hz, 0.3 H), 2.98-2.70 (m, 1.7 H), 2.58 (s, 2.1 H), 2.38 (s, 0.9 H), 2.27-2.04 (m, 1.2 H), 1.85 (dd, J = 13.5, 4.2 Hz, 1.4 H), 1.71 (ddd, J = 13.5, 10.7, 2.5 Hz, 1.4 H); ¹³C-NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 50 MHz, CDCl₃): δ 147.5 und 147.2 (s), 145.2 und 145.0 (s), 132.6 (s), 132.5 und 131.9 (d), 126.6 (d), 124.0 und 123.3 (s), 121.8 und 120.1 (d), 116.5 (s), 111.3 und 111.2 (d), 88.7 und 88.4 (d), 62.8 (d), 61.4 und 58.4 (d), 55.8 (q), 50.0 (t), 47.9 (s), 45.9 (q), 36.9 (t), 32.0 und 31.7 (t)

Beispiel 119: Schritt 1

[4aS-(4a α ,6 β ,8aR*)]-4a,5,9,10-Tetrahydro-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 11-oxid (MH-142)



4.25 g (15.55 mmol) Demethylgalanthamin (27)

85 mg (0.77 mmol) = 5% Selendioxid

70 ml 10% wäßrige H₂O₂-Lösung (35%) in Aceton (Oxidationslösung)

Demethylgalanthamin wurde unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit in der Oxidationslösung gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann wurde SeO₂ zugegeben und zuerst 20 min bei 0°C und dann 4 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei ein weißer Niederschlag ausfiel, der abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet wurde. Das Filtrat wurde mit Wasser versetzt, das Aceton im Vakuum abdestilliert und die verbleibende wäßrige Phase mit Methylenechlorid extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Der ölige Rückstand wurde in Aceton aufgenommen, wobei ein Niederschlag ausfiel, der als zweite Fraktion gewonnen werden konnte. Durch wiederholtes Einengen des Filtrats und Aufnehmen in Aceton konnten weitere Fraktionen gewonnen werden.

Ausbeute: 3.53 g (12.29 mmol = 79% d. Th.) weißes Pulver

C₁₆H₁₇NO₄ [287.31]

DC: R_f = 0.42 (CHCl₃ : MeOH = 9:1 + 1% konz. NH₄OH)

M.p.: 232-233°C (CHCl₃); ab 215°C Abgabe einer Flüssigkeit

- 108 -

$C_{16}H_{17}NO_4 \times 0.2 H_2O$ [290.91]

	% C	% H	. % N
berechnet	66.06	6.03	4.81
gefunden	66.11	6.05	4.73

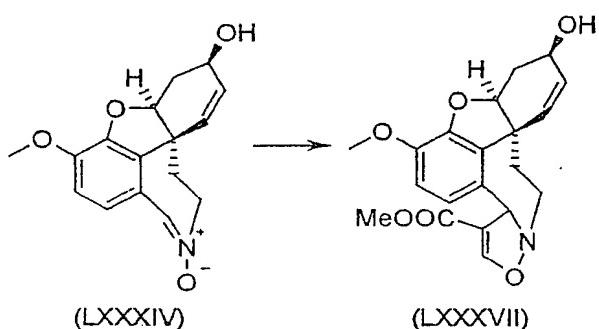
FID-Nummern:

¹H: MHEM0E.377, ¹³C: MHEM0F.556, DEPT: MHEM1F.556

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 7.82 (s, 1 H), 6.90 (s, 2 H), 5.81 (dd, *J* = 10.1, 4.4 Hz, 1 H), 5.54 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 4.64 (bs, 1 H), 4.36 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 4.14-4.02 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.39-1.99 (m, 4 H);
¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ 146.1 (s), 144.6 (s), 134.6 (d), 131.8 (s), 128.3 (d), 127.6 (d), 122.4 (d), 118.3 (s), 112.6 (d), 86.7 (d), 61.8 (d), 59.1 (t), 55.7 (q), 45.3 (s), 34.2 (t), 29.7 (t)

Schritt 2:

[4aS-(4a α ,6 β ,8aR*,14aS*)]-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H,14aH-benzofuro[3a,3,2-ef]isoxazolo[3,2-a][2]benzazepin-14-carbonsäure, methylester (MH-145)



200 mg (0.70 mmol)

Galanthaminnitron (LXXXIV)

0.06 ml (0.70 mmol)

Acetylencarbonsäuremethylester (Propiolsäuremethylester)

5 ml

absolutes Toluol

Die Reagenzien wurden 10 min unter Argon-Atmosphäre auf Rückfluß erhitzt, wobei sich die Lösung schon beim Aufwärmen orange färbte, dann das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$). Der ölige Rückstand wurde aus Ethanol auskristallisiert, wobei gelbe Nadeln gewonnen werden konnten.

Ausbeute: 261 mg (0.70 mmol = 100% d. Th.) hellgelbe Nadeln

$$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_6 \quad [371.39]$$

DC: $R_f = 0.73$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$)

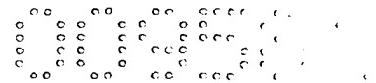
M.p.: 151-154°C

	% C	% H	% N
berechnet	64.68	5.70	3.77
gefunden	64.59	5.89	3.67

FID-Nummern:

¹H: MHEM0F.380, ¹³C: MHEM1F.443, DEPT: MHEM2F.443

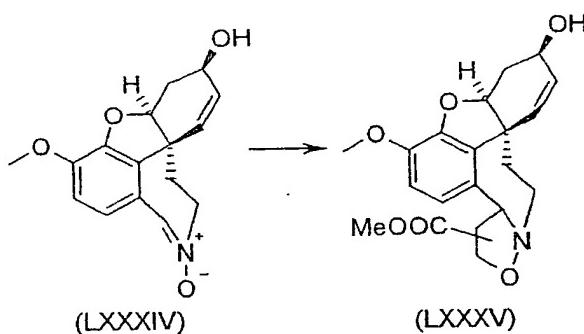
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.54 (s, 1 H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.96-5.77 (m, 2 H), 5.67 (s, 1 H), 4.55 (bs, 1 H), 4.10 (bs, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.59 (ddd, J = 14.3, 6.8, 3.8 Hz, 1 H), 3.30 (ddd, J = 12.9, 9.3, 3.4 Hz, 1 H), 2.64 (dd, J = 15.7, 3.7 Hz, 1 H), 2.15 (td, J = 7.7, 3.4 Hz, 1 H),



2.01 (ddd, $J = 15.6, 5.3, 1.9$ Hz, 1 H), 1.54 (ddd, $J = 15.6, 6.7, 3.5$ Hz, 2 H); ^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 163.9 (s), 154.6 (d), 146.8 (s), 145.1 (s), 133.3 (s), 130.3 (d), 126.9 (d), 125.3 (s), 123.3 (d), 111.3 (d), 109.9 (s), 89.1 (d), 68.7 (d), 61.4 (d), 55.8 (q), 52.4 (t), 51.4 (q), 47.2 (s), 29.2 (t), 28.0 (t)

Beispiel 120:

[4aS-(4a α ,6 β ,8aR*)]-4a,5,9,10,13,14a-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H,14H-benzofuro[3a,3,2-e]isoxazolo[3,2-a][2]benzazepin-13(bzw. 14)-carbonsäure, methylester (MH-143)



175 mg (0.61 mmol)

Galanthaminnitron (LXXXIV)

0.05 ml (0.61 mmol)

Acrylsäuremethylester

6 ml

absolutes Toluol

Die Reagenzien wurden 48 h unter Argon-Atmosphäre auf Rückfluß erhitzt, dann das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt

(CHCl_3 : MeOH = 9:1 + 1% konz. NH_4OH).

Ausbeute: 225 mg (0.60 mmol = 99% d. Th.) hellbraunes, glasartig erstarrendes Öl

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ [373.40]

DC: $R_f = 0.74$ (CHCl_3 : MeOH = 9:1 + 1% konz. NH_4OH)

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6 \times 0.5 \text{ H}_2\text{O}$ [382.40]

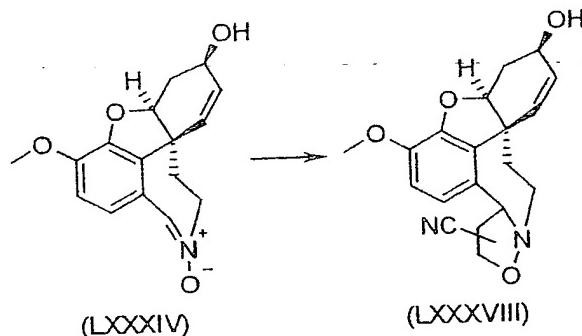
	% C	% H	% N
berechnet	62.82	6.33	3.66
gefunden	62.88	6.17	3.65

FID-Nummern:

^1H : MHEM0F.378, ^{13}C : MHEM1F.378, DEPT: MHEM2F.378

Beispiel 121:

[4aS-(4a α ,6 β ,8aR*)]-4a,5,9,10,13,14a-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H,14H-benzofuro[3a,3,2-e]isoxazolo[3,2-a][2]benzazepin-13(bzw. 14)-carbonitril (MH-146)



200 mg (0.70 mmol) Galanthaminnitron (LXXXIV)
 0.05 ml (0.70 mmol) Acrylnitril
 5 ml absolutes Toluol

Die Reagenzien wurden 2 h unter Argon-Atmosphäre auf Rückfluß erhitzt, dann das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$).

Ausbeute: 230 mg (0.68 mmol = 97% d. Th.) hellgelbes Öl

$$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 \quad [340.38]$$

DC: $R_f = 0.74$ (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

$C_{18}H_{20}N_2O_4 \times 0.2 H_2O$ [343.98]

	% C	% H	% N
berechnet	66.34	5.98	8.14
gefunden	66.22	6.03	7.86

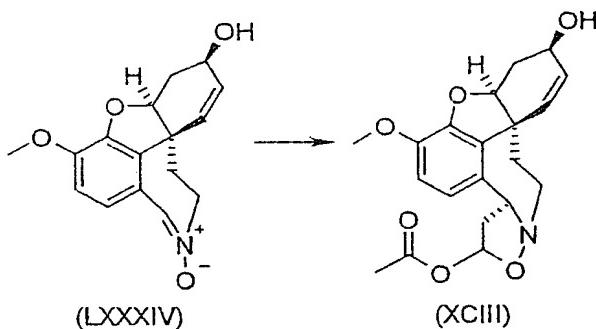
FID-Nummern:

¹H: MHEM0F.381, ¹³C: MHEM1F.381, DEPT: MHEM2F.381

Gemisch aus 4 Stereo- und Regioisomeren. Die genauere Behandlung der Spektren findet sich in Kapitel 2.2, Strukturaufklärungen

Beispiel 122:

[4aS-(4a α ,6 β ,8aR*,14aS*)]-4a,5,9,10,13,14a-Hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H,14aH-benzofuro[3a,3,2-e]isoxazolo[3,2-a][2]benzazepin-6,13-diol, 13-acetat (MH-153)



200 mg (0.70 mmol) Galanthaminnitron (LXXXIV)

5 ml absolutes Toluol

Die Reagenzien wurden 4 Tage unter N₂-Atmosphäre auf Rückfluß erhitzt, wobei jeden Tag 1 eq. Essigsäurevinylester zugegeben wurde. Dann wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (CHCl₃ : MeOH = 9:1). Das gereinigte Öl wurde aus Methanol kristallisiert.

Ausbeute: 256 mg (0.69 mmol = 98% d. Th.) beige Kristalle

$$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6 \quad [373.41]$$

DC: $R_f = 0.70$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$)

M.p.: 132-134°C

$$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6 \times 0.6 \text{ H}_2\text{O} [384.21]$$

% C % H % N

- 111 -
~~93~~

berechnet	62.52	6.35	3.65
gefunden	62.59	6.12	3.61

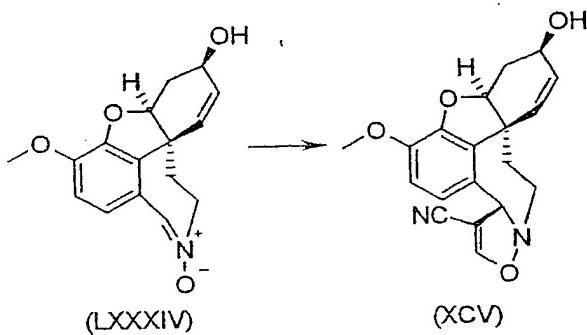
FID-Nummern:

¹H: MHEM0F.435, ¹³C: MHEM0F.504, DEPT: MHEM1F.504

¹H-NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 200 MHz, CDCl₃): δ 6.76 und 6.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.68 und 6.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 6.36 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 6.30 (d, *J* = 10.6 Hz, 1 H), 6.08-5.91 (m, 1 H), 4.60 und 4.50 (bs, 1 H), 4.32 (dd, *J* = 11.3, 5.6 Hz, 1 H), 4.13 (bs, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.80 (dd, *J* = 19.1, 9.8 Hz, 1 H), 3.22 (ddd, *J* = 10.0, 6.8, 2.8 Hz, 1 H), 2.92 (dd, *J* = 12.3, 5.8 Hz, 1 H), 2.78-2.57 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.07-1.79 (m, 2 H); ¹³C-NMR (Gemisch aus 2 Isomeren, 50 MHz, CDCl₃): δ 169.6 (s), 145.8 (s), 143.8 (s), 134.1 (s), 129.8 (d), 128.0 und 127.7 (d), 127.0 (s), 118.7 und 118.5 (d), 111.4 und 110.9 (d), 95.3 und 94.5 (d), 88.7 und 88.2 (d), 61.4 (d + d), 55.7 und 55.5 (q), 54.5 (t), 47.3 (s), 41.7 (t), 29.7 (t), 29.3 (t), 21.0 und 20.9 (q)

Beispiel 123:

[4aS-(4a α ,6 β ,8aR*,14aS*)]-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H,14aH-benzofuro[3a,3,2-e]isoxazolo[3,2-a][2]benzazepin-14-carbonitril (MH-159)



500 mg (1.74 mmol)

Galanthaminnitron (LXXXIV)

90 mg (1.74 mmol)

Acetylencarbonitril

10 ml

absolutes Toluol

Die Reagenzien wurden 7 Tage unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich die Lösung gelb färbte, dann das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde aus Methanol kristallisiert, abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde eingeengt und aus dem Rückstand säulen-chromatographisch ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 9:1$) eine 2. Produktfraktion gewonnen.

Ausbeute: 570 mg (1.68 mmol = 97% d. Th.) farblose Kristalle

$C_{19}H_{18}N_2O_4$ [338.37]

DC: $R_f = 0.60$ (CHCl₃ : MeOH = 9:1)

M.p.: 137-139°C

	% C	% H	% N
berechnet	67.45	5.36	8.28
gefunden	67.17	5.41	8.19

FID-Nummern:

¹H: MHEM0F.439 ¹³C: MHEM1F.439, DEPT: MHEM3F.439

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 5.54 (s, 1 H), 4.52 (bs, 1 H), 4.11 (bs, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.75-3.59 (m, 1 H), 3.42-3.25 (m, 1 H), 2.64 (dd, *J* = 15.9, 3.2 Hz, 1 H), 2.44 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 2.11-1.94 (m, 2 H), 1.71-1.52 (m, 1 H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 156.5 (d), 147.1 (s), 145.5 (s), 132.7 (s), 129.6 (d), 127.9 (d), 123.8 (s), 120.8 (d), 114.0 (s), 111.7 (d), 88.9 (d).

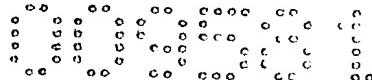
112

- 94 -

88.6 (s), 68.4 (d), 61.3 (d), 55.9 (q), 52.5 (t), 47.2 (s), 29.3 (t), 28.3 (t)

113
- 95 -

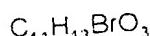
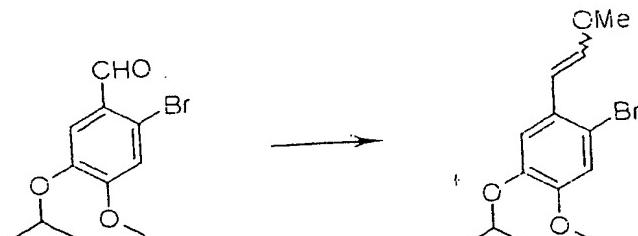
Reaktionsschema zu B 125 und 126



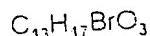
Beispiel 125:

Schritt 1:

1-Brom-5-methoxy-2-(2-methoxyethen-1-yl)-4-(1-methylethoxy)benzol



273.14 g/mol



301.18 g/mol

Zu einer Suspension von (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (50.0 g, 152 mmol) in absolutem THF (330 ml) wird unter Eiskühlung Kaliumtertiärbutylat (20.5 g, 183 mmol) zugegeben. Nach 15 min wird portionweise 2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)benzaldehyd (33.1 g, 121 mmol) zugegeben.

Nach 15 min wird der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand zwischen Wasser (300 ml) und Ether (300 ml) verteilt. Die organische Phase wird getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und der nach Eindampfen erhaltene Rückstand (37.3 g) mittels MPLC (Petrolether:Essigsäureethylester = 2 : 1, Fluß 70 ml/min) gereinigt. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (32.5 g, 85%).

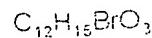
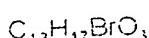
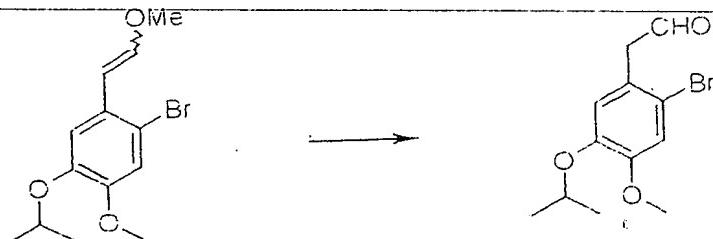
Schmelzpunkt: 43 - 45°C

DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 2 : 1 Rf = 0.75

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.00 (s, 1H); 6.90 (s, 1H), 6.83 (d, J = 12.7 Hz, 1H_{trans}), 6.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H_{cis}), 5.98 (d, J = 12.7 Hz, 1H_{trans}), 5.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H_{cis}), 4.49 (Septett, J = 6.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H_{trans}), 3.70 (s, 3H_{cis}), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 6H);
¹³C-NMR (CDCl₃) δ 149.2 und 149.6 (s), 147.6 und 148.9 (s), 146.0 und 146.7 (d), 127.5 und 128.4 (s), 115.7 und 117.2 (d), 113.6 und 116.2 (d), 113.3 und 113.7 (s), 103.8 und 104.2 (d), 71.5 und 71.9 (d), 56.1 und 56.4 (q), 56.0 und 60.6 (q), 21.9 und 22.0 (q)

Schritt 2:

2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)benzalacetaldheyd



115
- 109 -

1-Brom-5-methoxy-2-(2-methoxyethen-1-yl)-4-(1-methylethoxy)benzol (20.0 g, 66.4 mmol) werden in Tetrahydrofuran (250 ml) /2N HCl (10 ml) drei Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

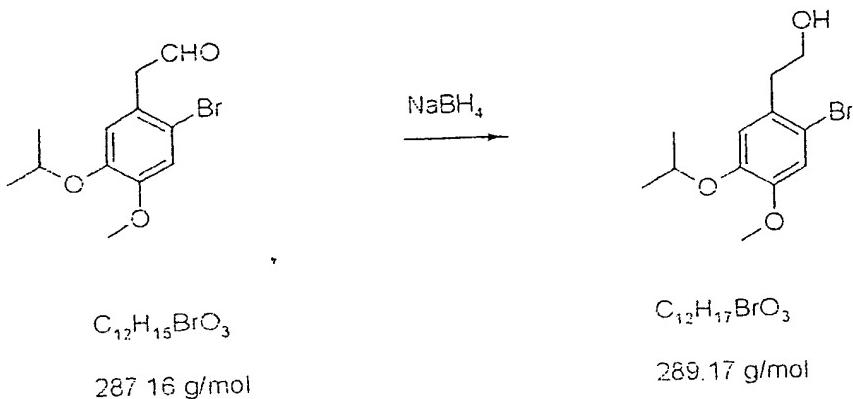
Nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand zwischen Wasser (200 ml) und Ether (200 ml) verteilt, die wäßrige Phase mit Ether (3 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (4 x 150 ml), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 200 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und filtriert. Nach Eindampfen erhält man das Produkt als gelbes Öl (18.7 g, 98%).

DC: Petrolether : Essigsäureethylester = 4 : 1 Rf = 0.77

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.71 (t, J = 1.71 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.49 (Septett, J = 6.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (d, J = 1.71 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 6H);
¹³C NMR (CDCl₃) δ 191.8 (d), 146.6 (s), 145.1 (s), 125.4 (s), 118.1 (s), 115.8 (d), 113.7 (d), 71.5 (d), 56.4 (q), 49.8 (t), 21.8 (q)

Schritt 3:

2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)benzolethanol



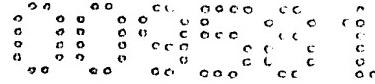
2-Brom-5-(1-methylethoxy)-4-methoxybenzolacetraldehyd (2.60 g, 9.05 mmol) werden bei 15°C innerhalb von 30 min zu einer Suspension von Natriumborhydrid (0.341 g, 9.05 nmol) in absolutem Ethanol (40 ml) zugegeben und zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

Der Ethanol wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand zwischen gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (200 ml) und Ether (200 ml) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 200 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und filtriert. Nach Eindampfen erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (2.60 g, 99%).

DC: PE : EE = 9 : 1, 0.25

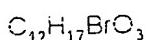
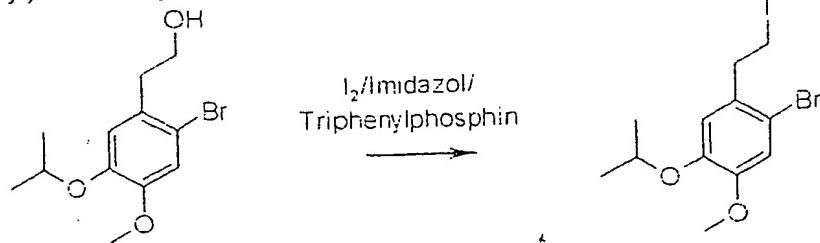
¹H NMR (CDCl₃) δ 6.98 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.47 (Septett, J = 6.3 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.90 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.32 (d, J = 7.3 Hz, 6H);
¹³C NMR (CDCl₃) δ 149.7 (s), 146.4 (s), 129.6 (s), 118.5 (d), 116.3 (d), 114.8 (s), 71.8 (d), 62.2 (t), 56.1 (q), 38.8 (t), 21.9 (q)

Schritt 4:

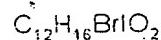


M16
- 110 -

1-Brom-2-(2-iodethyl)-5-methoxy-4-(1-methylethoxy)benzol



289.17 g/mol



399.07 g/mol

Triphenylphosphin (24.7 g, 94.0 mmol), Imidazol (12.8 g, 188.0 mmol) und Iod (23.06 g, 90.9 mmol) werden in absolutem CH_2Cl_2 (150 ml) eine Stunde bei 15°C gerührt.

2-Brom-5-(1-methylethoxy)-4-methoxybenzolethanol (18.0 g, 62.2 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (100 ml) werden bei dieser Temperatur innerhalb von 10 min zugetropft und das Gemisch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Gemisch wird filtriert und das Filtrat mit Wasser (1 x 200 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 x 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumthiosulfatlösung (1 x 200 ml), Wasser (1 x 200 ml), Kupfersulfatlösung (1 x 200 ml), Wasser (1 x 200 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

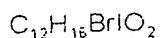
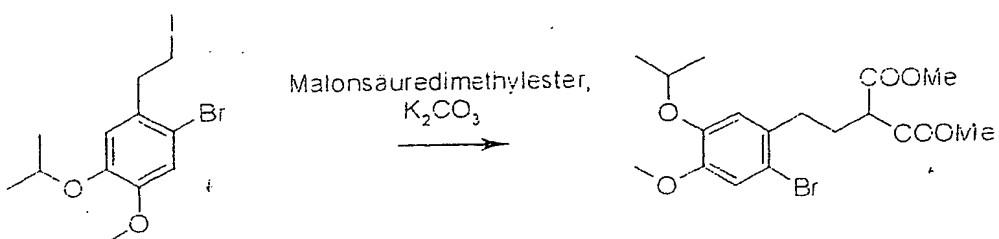
Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (1000 g Kieselgel/Petrolether : Essigsäureethylester = 96 : 4) erhält man das Produkt in Form farbloser Nadeln (19.0 g, 77%).

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.00 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.49 (Septett, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.39 – 3.24 (m, 2H), 3.24 – 3.09 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 6H);

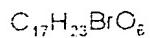
^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 150.0 (s), 146.5 (s), 131.7 (s), 118.0 (d), 116.3 (d), 114.3 (s), 71.8 (d), 56.1 (q), 40.0 (t), 22.0 (q), 4.2 (t)

Schritt 5:

2-[2-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]ethyl]propandisäuredimethylester



399.07 g/mol



403.27 g/mol

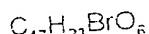
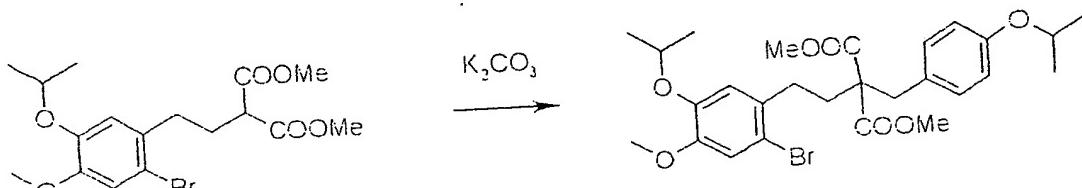
1-Brom-2-(2-iodethyl)-4-(1-methylethoxy)-5-methoxybenzol (18.0 g, 45.1 mmol), Kaliumcarbonat (32.0 g, 321 mmol, wasserfrei, frisch vermahlen) und Malonsäuredimethylester (50.0 g, 378 mmol) werden

in absolutem DMF (200 ml) 12 Stunden bei 80°C gerührt.

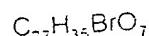
Das Gemisch wird filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand zwischen Wasser (300 ml) und Ether (300 ml) verteilt. Die wässrige Phase wird mit Ether (3 x 50 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (4 x 150 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert, der nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand durch Destillation von überschüssigem Malonester befreit (160°C/15 mbar) und mittels Kugelrohrdestillation (170°C/0,06 mbar) gereinigt, wodurch man das Produkt als farbloses Öl erhält (18.9 g, 72%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.99 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.49 (Septett, J = 6.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.39 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.18 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 1.34 d, J = 6.3 Hz, 6H);
¹³C NMR (CDCl₃) δ 169.6 (s), 149.7 (s), 146.6 (s), 131.7 (s), 117.8 (d), 116.3 (d), 114.6 (s), 71.8 (d), 56.2 (q), 52.5 (q), 50.9 (d), 33.1 (t), 29.0 (t), 22.0 (q)

Schritt 6:
 2-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]ethyl]-2-[4-(1-methylethoxy)phenylmethyl]propanidimethylester



403.27 g/mol

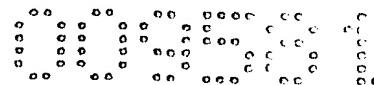


551.46 g/mol

1-Brom-2-(2-iodethyl)-4-(1-methylethoxy)-5-methoxybenzol (18.0 g, 45.1 mmol), Kaliumcarbonat (32.0 g, 321 mmol, wasserfrei, frisch vermahlen) und (50.0 g, 378,4 mmol) Malonsäuredimethylester werden (200 ml) wasserfreiem DMF 12 Stunden bei 80°C gerührt.

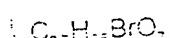
Das Gemisch wird filtriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand zwischen 300 ml Wasser und 300 ml Ether verteilt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 50 ml extrahiert, die vereinigten organischen Phasen viermal mit je 150 ml Wasser und einmal mit 200 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Über- gewaschen, über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Überschüssiger Malonsäuredimethylester wird durch Destillation (160°C/15 mbar) abgetrennt und der Rückstand mittels Kugelrohrdestillation (170°C/0,06 mbar) gereinigt, wodurch man das Produkt in Form eines farblosen Öls erhält (18.9 g, 72%).

Schritt 7:
 4-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)]-α-[4-(1-methylethoxy)-phenylmethyl]benzolbutansäure

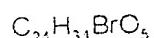


118

- 112 -



551.48 g/mol



479.42 g/mol

2-[2-Brom-5-(1-methylethoxy)-4-methoxyphenyl]ethyl]-2-[4-(1-methylethoxy)phenylmethyl]propandisäuredimethylester (18.1 g, 32.8 mmol) und Kaliumhydroxid (17.5 g, 312 mmol) werden in einem Gemisch aus Ethanol (100 ml) und Wasser (20 ml) 12 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

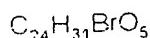
Das Reaktionsgemisch wird mit konzentrierter Salzsäure bis auf einen pH von 1 angesäuert und eine Stunde unter Rückfluß gehalten.

Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wird zwischen Wasser (250 ml) und Ether (250 ml) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (2 x 100 ml) extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen mit Wasser neutralgewaschen, mit gesättigter Kochsalzlösung (150 ml) gewaschen und getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle). Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wird im Kugelrohr (Natriumsulfat/Aktivkohle) destilliert. Auf 30 min bei 160°C am Hochvakuum decarboxyliert und anschließend bei 210°C/0.008 mbar destilliert. Auf diese Weise wird das Produkt in Form farbloser Kristalle (13.3 g, 84%) erhalten.

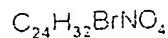
¹H NMR (CDCl_3) δ : 7.04 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.60-4.39 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.09-2.58 (m, 5H), 2.09-1.72 (m, 2H), 1.43-1.29 (m, 1H);
¹³C NMR (CDCl_3): 181.0 (s), 156.2 (s), 149.3 (s), 146.3 (s), 132.3 (s), 130.7 (s), 129.6 (d), 117.6 (d), 116.1 (d), 115.7 (d), 114.3 (s), 71.6 (d), 69.6 (d), 55.9 (q), 46.7 (d), 37.0 (t), 33.1 (t), 317 (t), 21.8 (q).

Schritt 8:

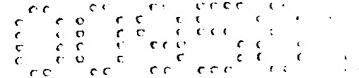
4-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)]- α -[4-(1-methylethoxy)-phenylmethyl]benzolbutansäureamid



479.42 g/mol



478.43 g/mol



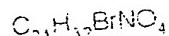
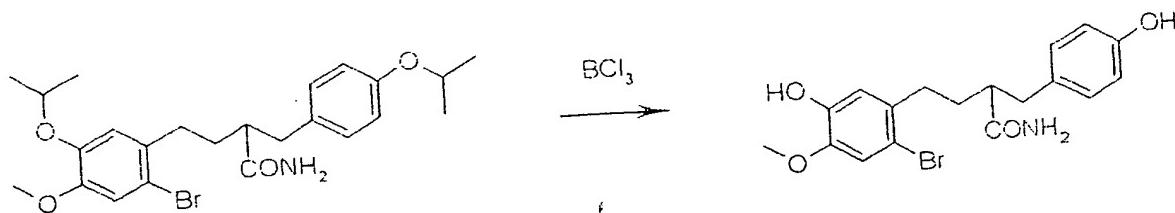
Zu 4-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)-phenylmethyl]benzolbutansäure (24.0 g, 50.1 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (200 ml) wird Oxalsäuredichlorid (15 ml) bei 0°C innerhalb von 15 min zugetropft und das Gemisch zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in absolutem THF (100 ml) aufgenommen und bei 0°C zwei Stunden lang Ammoniak eingeleitet. Das Gemisch wird eine Stunde bei 0°C gerührt und auf Wasser (1000 ml) gegossen.

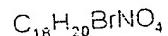
Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und mit Wasser (4 x 500 ml) digeriert. Auf diese Art wird das Produkt in Form farbloser Kristalle (19.9 g, 83%) erhalten.
 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.04 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.00 (b, 1H), 5.55 (b, 1H), 4.60-4.30 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.96-2.52 (m, 4H), 2.51-2.28 (m, 1H), 2.03-1.60 (m, 2H), 1.36-1.20 (m, 12H);
 ^{13}C NMR (CDCl_3): 1774. (s), 156.2 (s), 149.2 (s), 146.4 (s), 132.7 (s), 131.1 (d), 129.7 (d), 117.5 (s), 116.1 (d), 115.7 (d), 114.4 (d), 71.6 (d), 69.6 (d), 56.0 (q), 48.6 (d), 38.0 (t), 33.3 (t), 32.5 (t), 21.9 (q).

Schritt 9:

4-(2-Brom-5-hydroxy-4-methoxy)- α -(4-hydroxyphenylmethyl)-benzolbutansäureamid



476.43 g/mol



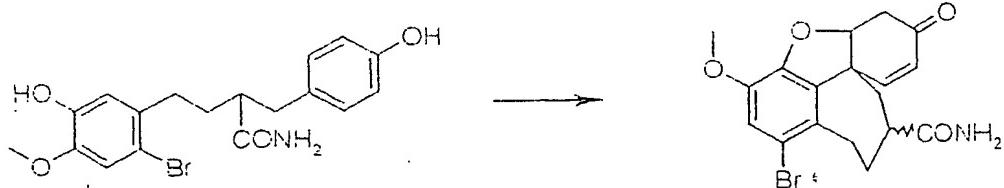
394.27 g/mol

4-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)-phenylmethyl]benzolbutansäureamid (10.0 g, 20.9 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (150 ml) wird bei -78°C Bortrichlorid (45 ml, 1.6 M in CH_2Cl_2) zugetropft und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Stunden gerührt.

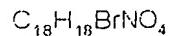
Man versetzt mit Wasser (400 ml) und destilliert das organische Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab, wobei das Rohprodukt kristallin ausfällt, das abfiltriert und mit Wasser (6 x 200 ml) und Diisopropylether (2 x 40 ml) digeriert wird. Dabei erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (7.11 g, 86%).

Schritt 10:
1-Brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-oxa-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-10-carbonsäureamid

120
- 114 -



394.27 g/mol

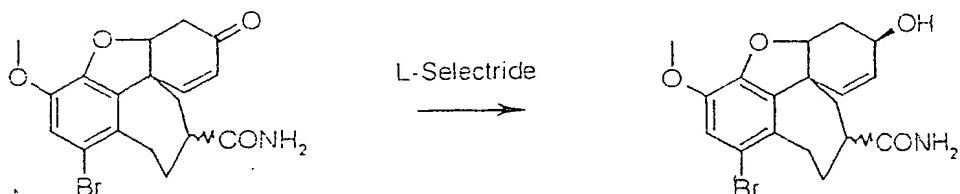


392.25 g/mol

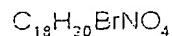
α -[[2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl]methyl]-4-hydroxybenzolbutansäureamid (3.00 g, 7.61 mmol) werden in Chloroform (300 ml) suspendiert und mit einer Lösung von Kaliumhexacyanoferrat (III) (13.2 g, 40.0 mmol) in Kaliumcarbonatlösung (75 ml, zehnprozentig) versetzt.

Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 40 min heftig gerührt und über Hyflo filtriert. Die wäßrige Phase wird mit Chloroform (2 x 50 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 200 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 150 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Kieselgel) und das nach Eindampfen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt über Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Essigsäureethylester) gereinigt. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (179 mg, 6%).

1-Brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-10-carbonsäureamid



392.25 g/mol



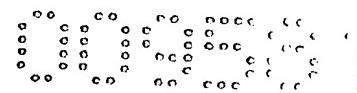
394.27 g/mol

Zu einer Suspension von 1-Brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-10-carbonsäureamid (160 mg, 0.41 mmol) in absolutem THF (5 ml) wird bei 0°C L-Selektride R (2.0 ml, 2.0 mmol, 1 M in THF) innerhalb von 15 min zugegeben und das Gemisch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man hydrolysiert mit Wasser (2 ml) und verteilt zwischen Wasser (10 ml) und Essigsäureethylester (10 ml), extrahiert die wäßrige Phase mit Essigsäureethylester (3 x 5 ml), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 1 N Salzsäure (3 x 10 ml), Wasser (2 x 10 ml), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1 x 10 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 10 ml), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und reinigt das nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt mittels

121

- ~~15~~ -

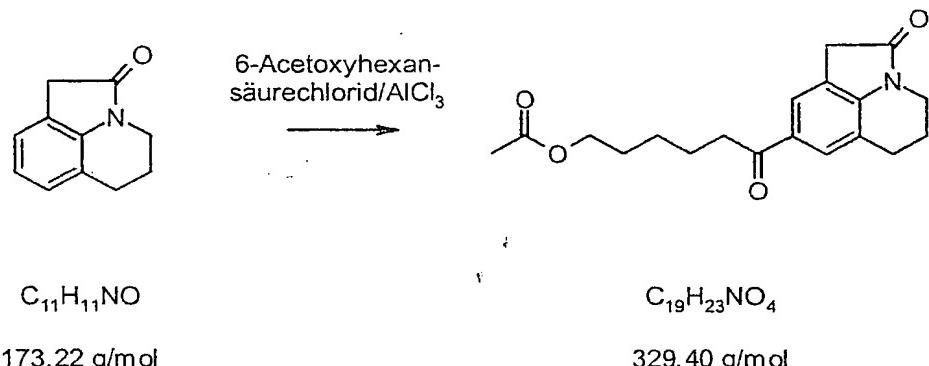
Säulenchromatographie (10 g Kieselgel, Essigsäureethylester). Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (137 mg, 85%).



122
- 111 -

Beispiel 127:

Stufe 1: 5-(6-Acetoxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*j*]chinolin-2(1*H*)-on



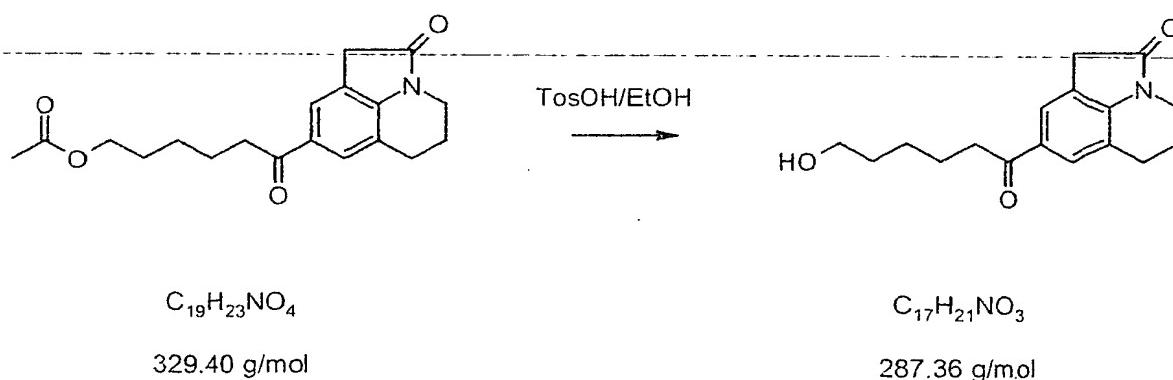
Zu einer Suspension von wasserfreiem Aluminiumchlorid (61.5 g, 461.6 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (500 mL) wird 6-Acetoxyhexansäurechlorid (16.7 g, 86.6 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (50 mL) bei 0 °C innerhalb von 10 Minuten zugetropft und 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt.

5,6-Dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*j*]chinolin-2(1*H*)-on (10.0 g, 57.7 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (100 mL) wird innerhalb von 15 Minuten bei 0 °C zugetropft, dann wird auf Siedetemperatur erhitzt und 30 Minuten gerührt. Man kühlt auf 0 °C ab, hydrolysiert mit Eis und verteilt zwischen Wasser (300 mL) und CH_2Cl_2 (100 mL). Die wäßrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 x 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit 2 N Salzsäure (2 x 250 mL), Wasser (2 x 250 mL), halbkonzentrierter wäßriger Na_2CO_3 -Lösung (2 x 250 mL), konzentrierter wäßriger Na_2CO_3 -Lösung (2 x 250 mL) und konzentrierter Kochsalzlösung (1 x 250 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Nach dem Umkristallisieren aus Methanol (150 mL) erhält man das Produkt in Form hellgelber Kristalle (14.3 g, 75.5 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.72 (s, 2H), 4.06 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.09 – 1.93 (m, 5H), 1.85 – 1.56 (m, 4H), 1.50 – 1.30 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 198.9 (s), 174.2 (s), 171.1 (s), 145.5 (s), 131.3 (s), 127.8 (d), 122.9 (s), 122.4 (d), 119.5 (s), 64.3 (t), 38.9 (t), 38.0 (t), 36.1 (t), 28.5 (t), 25.7 (t), 24.4 (t), 24.1 (t), 21.0 (q), 20.9 (t)

Stufe 2: 5-(6-Hydroxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*j*]chinolin-2(1*H*)-on



123

- 122 -

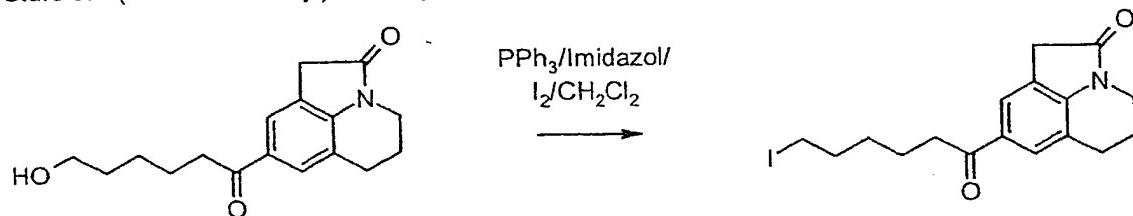
5-(6-Acetoxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*j*]chinolin-2(1*H*)-on (10.0 g, 30.6 mmol) wird in wasserfreiem Ethanol (150 mL) suspendiert, mit katalytischen Mengen 4-Methylbenzolsulfonsäuremonohydrat versetzt und fünf Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Das Lösungsmittelvolumen wird auf ein Drittel eingeengt und das Produkt in Form hellgelber Nadeln (8.22 g, 93.5 %) durch Kristallisation bei -20 °C gewonnen.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.67 (s, 2H), 3.80 – 3.52 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.97 – 2.66 (m, 4H), 2.08 – 1.86 (m, 2H), 1.82 – 1.26 (m, 6H);

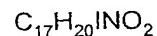
¹³C NMR (CDCl₃): δ 199.3 (s), 174.2 (s), 145.4 (s), 131.2 (s), 127.8 (d), 122.8 (s), 122.3 (d), 119.4 (s),

62.3 (t), 38.7 (t), 38.0 (t), 36.0 (t), 32.3 (t), 25.4 (t), 24.3 (t), 24.1 (t), 20.8 (t)

Stufe 3: 5-(6-Iod-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*j*]chinolin-2(1*H*)-on



287.36 g/mol



397.26 g/mol

Triphenylphosphin (2.02 g, 7.74 mmol), Iod (3.08 g, 12.12 mmol) und Imidazol (0.618 g, 9.08 mmol) werden in absolutem CH₂Cl₂ (30 mL) 30 Minuten bei 15 °C gerührt. 5-(6-Hydroxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*j*]chinolin-2(1*H*)-on (2.0 g, 6.96 mmol) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (10 mL) wird innerhalb von 5 Minuten bei dieser Temperatur zugetropft, dann wird 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Man versetzt mit halbgesättigter Natriumsulfit-Lösung (50 mL), trennt die Phasen, extrahiert die wäßrige Phase mit CH₂Cl₂, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 2 N Salzsäure (3 x 100 mL), Wasser (2 x 100 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 100 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 100 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und kristallisiert das nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltenen Rohprodukt aus Methanol (10 mL) um.

Variante A:

Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (100 g Kieselgel, Chloroform) gereinigt, wodurch das Produkt in Form hellgelber Kristalle (2.44 g, 88.3 %) erhalten wird.

Variante B:

Der Rückstand wird ein weiteres Mal aus Methanol (10 mL) umkristallisiert, wodurch das Produkt in Form hellgelber Kristalle (2.28 g, 82.4 %) erhalten wird.

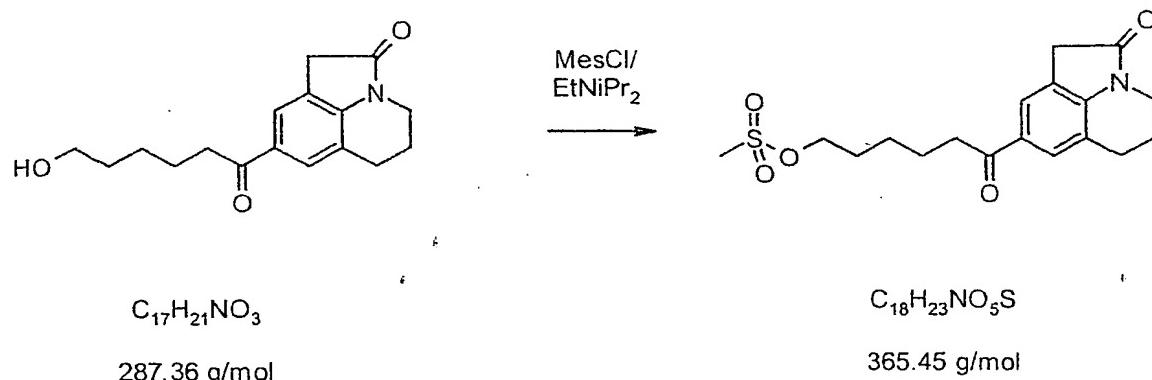
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.70 (s, 2H), 3.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.18 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.12 – 1.61 (m, 6H), 1.57 – 1.36 (m, 2H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 198.7 (s), 174.1 (s), 145.5 (s), 131.2 (s), 127.8 (d), 122.9 (s), 122.3 (d), 119.4 (s), 38.8 (t), 37.9 (t), 36.0 (t), 33.2 (t), 30.1 (t), 24.0 (t), 23.3 (t), 20.9 (t), 6.6 (t)

A decorative horizontal border at the bottom of the page, featuring a repeating pattern of small circles and vertical lines.

- 124 -
~~113~~

Stufe 4: 5-(6-Methylsulfonyloxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-2(1*H*)-on



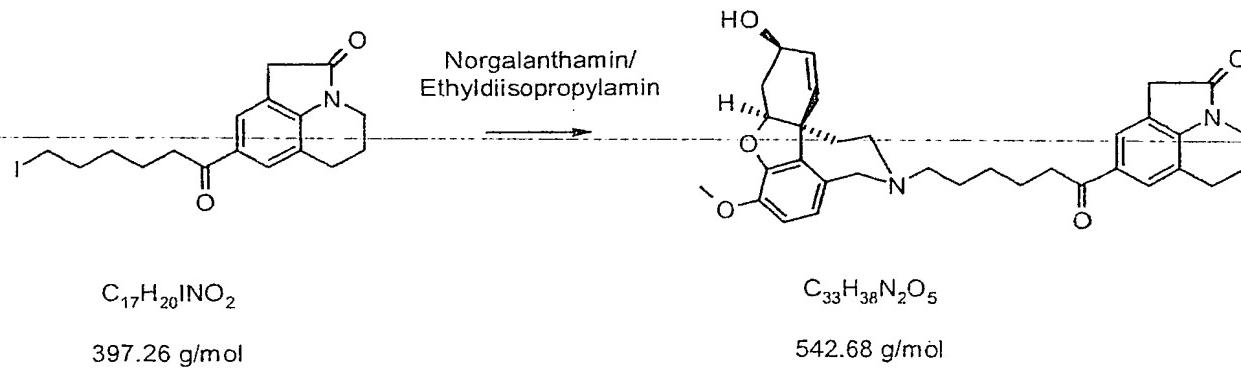
Zu 5-(6-Hydroxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-2(1*H*)-on (1.0 g, 3.48 mmol) und N-Ethyldiisopropylamin (560 mg, 4.35 mmol) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (10 mL) wird innerhalb von 5 Minuten Methansulfonsäurechlorid (458 mg, 4.00 mmol) bei 15 °C zugetropft, dann wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Man versetzt mit Wasser (20 mL), trennt die Phasen, extrahiert die wäßrige Phase mit CH_2Cl_2 (1 x 10 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 2 N Salzsäure (3 x 10 mL), Wasser (2 x 10 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 10 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 10 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und digeriert das nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rohprodukt mit Diisopropylether (10 mL), wodurch das Produkt in Form hellgelber Kristalle (1.17g, 92.2 %) erhalten wird.

¹H NMR (CDCl_3): δ 7.70 (s, 2H), 4.22 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.71 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.17 – 1.92 (m, 5H), 1.90 – 1.64 (m, 4H), 1.60 – 1.37 (m, 2H);

¹³C NMR (CDCl_3): δ 198.7 (s), 174.2 (s), 145.6 (s), 131.2 (s), 127.8 (d), 123.0 (s), 122.4 (d), 119.5 (s), 69.8 (t), 38.8 (t), 37.8 (t), 37.3 (q), 36.1 (t), 28.9 (t), 25.1 (t), 24.3 (t), 23.7 (t), 20.9 (t)

Stufe 5: 5-[6-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]-1-oxohexyl]-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-*j*]chinolin-2(1*H*)-on



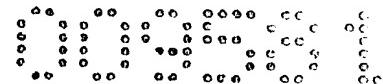
125

- *124* -

Norgalanthamin (1.13 g, 1.64 mmol), 5-(6-Iod-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*j*]chinolin-2(1*H*)-on (1.50 g, 3.75 mmol) und N-Ethyldiisopropylamin (1.46 g, 11.3 mmol) werden in absolutem Chloroform (20 mL) 54 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird durch Säulenchromatographie (200 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1) gereinigt, wodurch das Produkt als hellgelber Schaum (1.31 g, 64.3 %) erhalten wird.

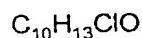
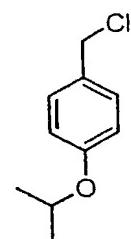
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.63 (s, 2H), 6.68 – 6.46 (m, 2H), 6.00 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 10.3 Hz, J = 4.6 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.19 – 3.96 (m, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 – 3.58 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.35 – 2.98 (m, 2H), 2.96 – 6.67 (m, 4H), 2.66 – 2.29 (m, 4H), 2.15 – 1.84 (m, 4H), 1.82 – 1.11 (m, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 199.1 (s), 174.1 (s), 145.6 (s), 145.3 (s), 143.8 (s), 133.0 (s), 131.2 (s), 129.3 (s), 127.7 (d), 127.4 (d), 126.8 (d), 122.8 (s), 122.3 (d), 121.7 (d), 119.4 (s), 111.0 (d), 88.5 (d), 61.8 (d), 57.6 (t), 55.7 (q), 51.4 (t), 51.2 (t), 48.2 (s), 38.7 (t), 38.0 (t), 36.0 (t), 32.8 (t), 29.8 (t), 27.1 (t), 26.9 (t), 24.3 (t), 24.2 (t), 20.8 (t)



126

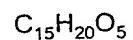
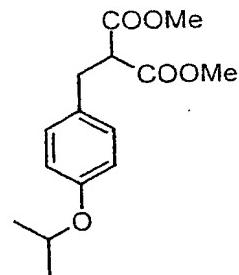
Beispiel 128:

Stufe 1: 2-[[4-(1-Methylethoxy)phenyl]methyl]propandisäuredimethylester



184.67 g/mol

Malonsäure-
dimethylester
 $\xrightarrow{\text{K}_2\text{CO}_3}$



280.32 g/mol

1-(Chlormethyl)-4-(1-methylethoxy)benzol (20.5 g, 111 mmol), Malonsäuredimethylester (102.5 g, 776 mmol) und Kaliumcarbonat (46.5 g, 332 mmol, wasserfrei, frisch vermahlen) werden in absolutem

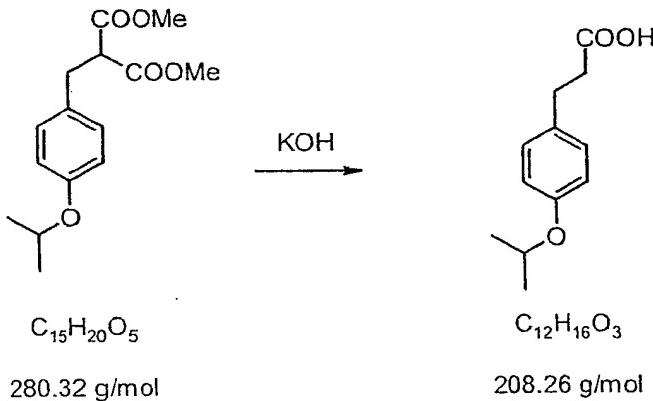


DMF (250 mL) 24 Stunden bei 70 °C gerührt.

Das Gemisch wird filtriert und der nach Eindampfen des Filtrats am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand zwischen Ether (250 mL) und Wasser (250 mL) verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser (3 x 200 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.

Der überschüssige Malonsäuredimethylester wird durch Vakuumdestillation (85 °C/15 mbar) abgetrennt und das im Rückstand verbliebene Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation (130 °C/0.001 mbar) gereinigt. Auf diese Weise erhält man das Produkt als farbloses Öl (23.6 g, 78 %).

Stufe 2: 4-(1-Methylethoxy)benzolpropansäure



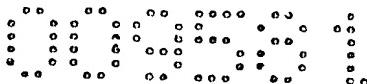
2-[[4-(1-Methylethoxy)phenyl]methyl]-propanoic acid dimethyl ester (23.6 g, 84.2 mmol) wird in 2 N Kaliumhydroxidlösung (15 mL)/Ethanol (25 mL) 18 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Der Ethanol wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand mit konzentrierter Salzsäure auf einen pH von 1 gebracht und mit Ether (3 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (6 x 200 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (200 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und filtriert. Der nach Eindampfen am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird im Kugelrohr decarboxyliert (140 °C/0.08 mbar) und anschließend destilliert (155 °C/0.08 mbar). Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (14.4 g, 82 %).

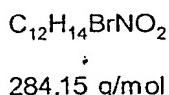
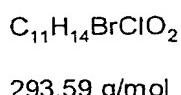
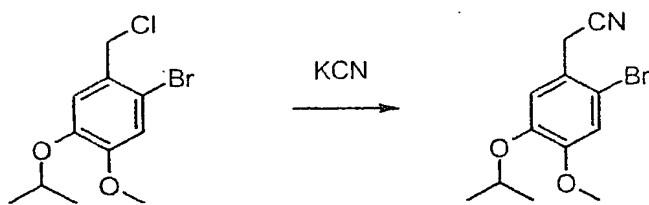
¹H NMR (CDCl_3): δ 7.12 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.50 (Septett, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.89 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H);

¹³C NMR (CDCl_3): 178.8 (s), 156.4 (s), 132.1 (s), 129.2 (d), 116.0 (d), 69.9 (d), 35.8 (t), 29.7 (t), 22.1 (q)

Stufe 3: 2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)-benzolacetonitril



128
- 129 -



1-Brom-2-(chloromethyl)-5-methoxy-4-(1-methylethoxy)benzol (7.00 g, 23.8 mmol) und Kaliumcyanid (1.70 g, 26.1 mmol, frisch vermahlen) werden in absolutem DMSO (70 mL) 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

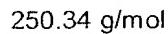
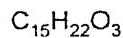
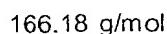
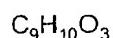
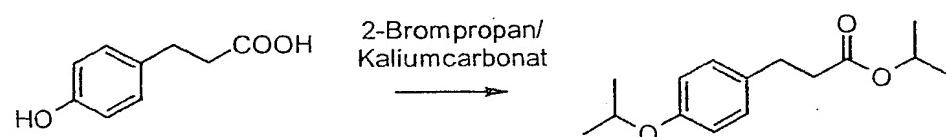
Das Gemisch wird auf Wasser (700 mL) gegossen, die wäßrige Phase mit Ether (3 x 150 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (5 x 150 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und der nach Eindampfen erhaltene Rückstand mit Diisopropylether (15 mL) digeriert. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (6.46 g, 95 %).

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.02 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.50 (Septett, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 1.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 150.8 (s), 147.1 (s), 121.5 (s), 117.3 (s), 116.7 (d), 116.3 (d), 113.9 (s), 72.1 (d), 56.2 (q), 24.2 (t), 21.9 (q)



Stufe 4: 4-(1-Methylethoxy)benzolpropansäure-(1-methyl)ethylester



4-Hydroxybenzolpropansäure (50.0 g, 300 mmol), Kaliumcarbonat (210 g, 1.5 mol, wasserfrei, frisch vermahlen) und 2-Brompropan (221 g, 1.8 mol) werden in absolutem DMF (500 mL) 24 Stunden bei 60 °C gerührt.

Die Lösung wird filtriert und der nach Eindampfen am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand zwischen Ether (500 mL) und 2 N Natronlauge (500 mL) verteilt. Die organische Phase wird mit 2 N Natronlauge (2 x 200 mL), Wasser (3 x 500 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (200 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und filtriert. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels am Rota-



12P
- 128 -

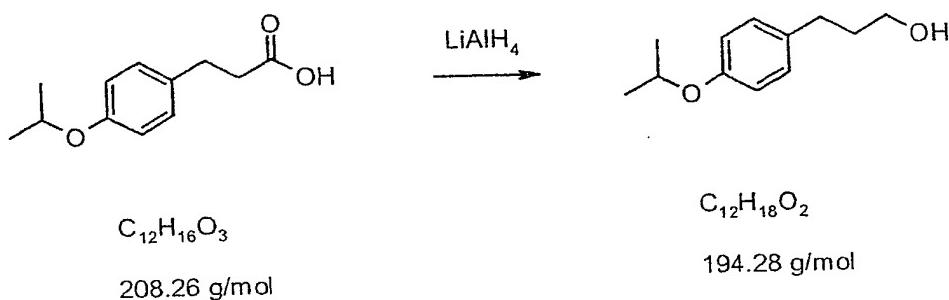
tionsverdampfer erhaltene Rückstand wird durch Kugelrohrdestillation (139 – 142 °C / 0.025 mbar) gereinigt, wodurch das Produkt als farbloses Öl (70.8 g, 94 %) erhalten wird.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.10 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.99 (Septett, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.48 (Septett, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.87 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): 172.4 (s), 156.2 (s), 132.4 (s), 129.1 (d), 115.8 (d), 69.7 (d), 67.4 (d), 36.4 (t), 30.1 (t), 22.0 (q), 21.7 (q)

Stufe 5: 4-(1-Methylethoxy)benzolpropanol

1. Aus 4-(1-Methylethoxy)benzolpropansäure

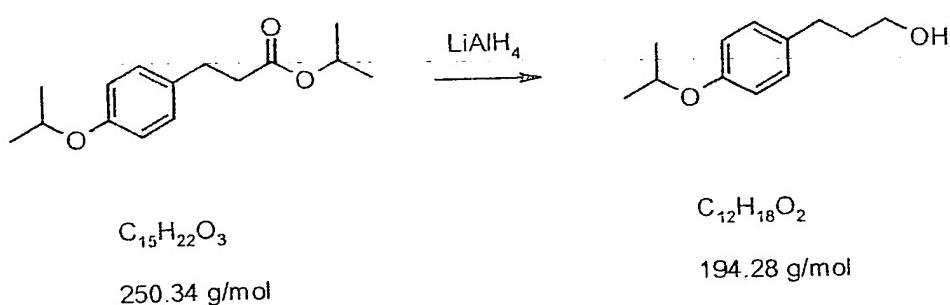


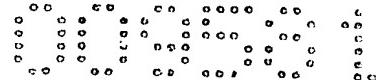
4-(1-Methylethoxy)benzolpropansäure (7.57 g, 36.3 mmol) in absolutem THF (80 mL) wird bei 0 °C zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (4.17 g, 110 mmol) in absolutem THF (80 mL) innerhalb von 30 Minuten zugetropft und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Man hydrolysiert mit Wasser (30 mL) und versetzt mit konzentrierter Salzsäure, bis die Lösung klar wird, verteilt zwischen Wasser (30 mL) und Ether (60 mL), extrahiert die wäßrige Phase mit Ether (2 x 20 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 2 N Salzsäure (3 x 100 mL), Wasser (1 x 100 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 100 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 100 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und filtriert.

Nach Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (6.84 g, 97 %).

2. Aus 4-(1-Methylethoxy)benzolpropansäure-(1-methyl)ethylester





130

- 119 -

4-(1-Methylethoxy)benzolpropansäure-(1-methyl)ethylester (10.0 g, 39.9 mmol) in absolutem THF (100 mL) wird bei 0 °C zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (3.04 g, 80 mmol) in absolutem THF (100 mL) innerhalb von 30 Minuten zugetropft und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

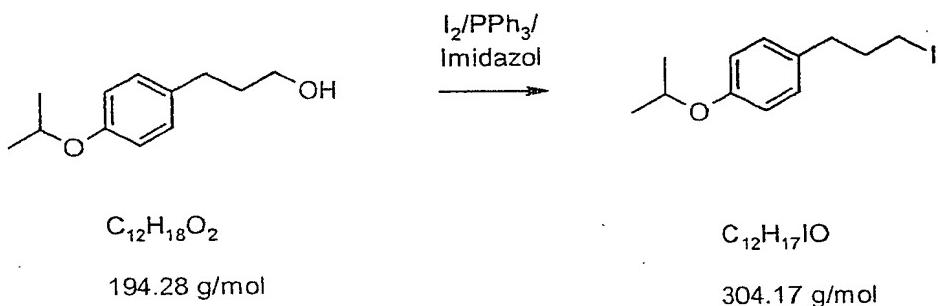
Man hydrolysiert mit Wasser (30 mL) und versetzt mit konzentrierter Salzsäure, bis die Lösung klar wird, verteilt zwischen Wasser (30 mL) und Ether (60 mL), extrahiert die wäßrige Phase mit Ether (2 x 20 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 2 N Salzsäure (3 x 100 mL), Wasser (1 x 100 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 100 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 100 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und filtriert.

Nach Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (7.04 g, 99 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.10 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 4.50 (Septett, J = 6.3 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.0 (b, 1H), 1.93 – 1.78 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 6H);

¹³C NMR (CDCl₃): 155.9 (s), 133.7 (s), 129.2 (d), 115.9 (d), 69.9 (d), 62.0 (t), 34.3 (t), 31.1 (t), 22.0 (q)

Stufe 6: 1-(3-Iodpropyl)-4-(1-methylethoxy)benzol



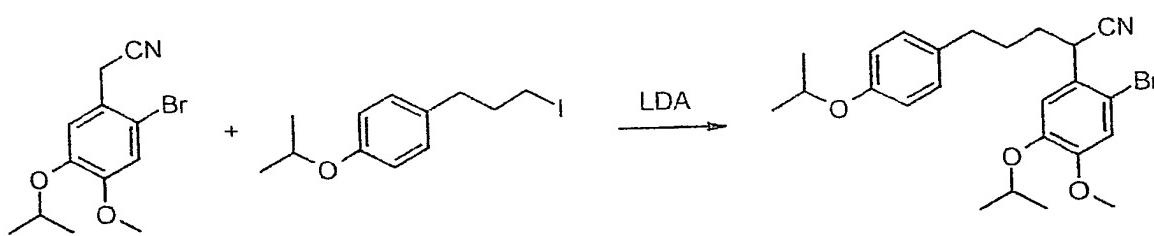
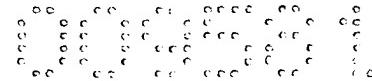
Triphenylphosphin (13.1 g, 49.9 mmol), Iod (19.9 g, 78.4 mmol) und Imidazol (4.0 g, 58.8 mmol) werden in absolutem CH₂Cl₂ (250 mL) 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Man tropft bei 15 °C 4-(1-Methylethoxy)benzolpropanol (8.74 g, 45.0 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) zu und röhrt 12 Stunden bei Raumtemperatur.

Man verteilt zwischen Wasser (300 mL) und CH₂Cl₂ (150 mL), extrahiert die wäßrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 x 50 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (1 x 200 mL), halbgesättigter Kupfer(II)sulfat-Lösung (2 x 200 mL), Wasser (1 x 200 mL), zehnprozentiger Natriumsulfatlösung (1 x 200 mL), gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und nimmt den nach Eindampfen am Rotationsverdampfer erhaltenen Rückstand in Diisopropylether (200 mL) auf. Man filtriert und reinigt den aus dem Filtrat nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltenen Rückstand durch Säulenchromatographie (900 g Kieselgel; Petrolether : Essigsäureethylester = 95 : 5). Auf diese Weise erhält man das Produkt als farbloses Öl (10.9 g, 79 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.11 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 4.53 (Septett, J = 6.3 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.10 (Quintett, J = 7.9 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 6.3 Hz, 6H);

¹³C NMR (CDCl₃): 156.2 (s), 132.2 (s), 129.4 (d), 115.9 (d), 69.8 (d), 35.2 (t), 35.0 (t), 22.1 (q), 6.5 (t)

Stufe 7: α-[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]4-(1-methylethoxy)-benzolpentannitril



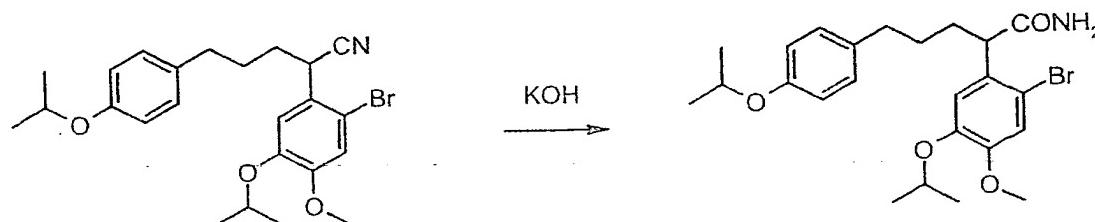
$C_{12}H_{14}BrNO_2$	$C_{12}H_{17}IO$	$C_{24}H_{30}BrNO_3$
284.15 g/mol	304.17 g/mol	460.42 g/mol

Zu einer Lösung von Diisopropylamin (3.55 g, 35.08 mmol) in absolutem THF (50 mL) wird n-Butyllithium (12.7 mL, 27.5 mmol, 2.2 M in Hexan) innerhalb von 15 Minuten bei einer Temperatur von –78 C ° zugegeben, dann wird das Gemisch auf – 30 °C erwärmt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt.

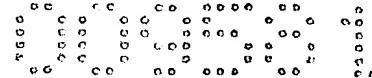
Die Lösung wird auf – 78 °C abgekühlt, mit 2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)-benzolacetonitril (7.94 g, 27.9 mmol) in absolutem THF (100 mL) versetzt, 20 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Das Gemisch wird auf – 78 °C gekühlt, danach wird 1-(3-Iodpropyl)-4-(1-methylethoxy)benzol (8.50 g, 27.9 mmol) in absolutem THF (50 mL) innerhalb von 15 Minuten zugetropft und das Gemisch 45 Minuten gerührt.

Man versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (50 mL) und erwärmt auf Raumtemperatur. Der nach Eindampfen erhaltene Rückstand wird zwischen 2 N Salzsäure (200 mL) und Ether (200 mL) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 200 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1 x 200 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verbleibende Rückstand säulenchromatographisch (1000 g Kieselgel, Petrolether : Essigsäureethylester = 98 : 2) gereinigt. So erhält man das Produkt als farbloses Öl (11.46 g, 71 %).

Stufe 8: α -[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]-4-(1-methylethoxy)-benzolpentansäureamid



$C_{24}H_{30}BrNO_3$	$C_{24}H_{32}BrNO_4$
460.42 g/mol	478.43 g/mol



132

- 121 -

α -[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]-4-(1-methylethoxy)benzolpentannitril (30.0 g, 65.2 mmol) in Ethanol (600 mL) wird mit Kaliumhydroxid (60.0 g, 1.07 mol) in Wasser (100 mL) versetzt und 6 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

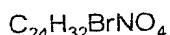
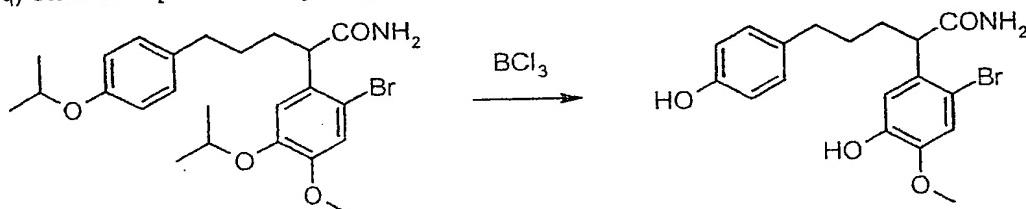
Der nach Eindampfen erhaltene Rückstand wird zwischen 2 N Salzsäure (200 mL) und Ether (300 mL) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 200 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1 x 200 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand säulenchromatographisch (1000 g Kieselgel, Petrolether : Ether = 1 : 2) gereinigt. Die höherlaufende Fraktion wird in absolutem CH_2Cl_2 (100 mL) aufgenommen, bei 0 °C mit Oxalsäuredichlorid (3 mL) und einem Tropfen DMF versetzt und zwei Stunden gerührt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird in absolutem THF (100 mL) suspendiert, worauf 2 Stunden Ammoniak unter die Oberfläche eingeleitet werden.

Das Gemisch wird filtriert und der nach Eindampfen erhaltene Rückstand zwischen Wasser (100 mL) und Ether (100 mL) verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Ether (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3 x 200 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 200 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) getrocknet, filtriert, und der nach Eindampfen erhaltene Rückstand mit der durch Säulenchromatographie erhaltenen tieferlaufenden Fraktion vereinigt, unter Diisopropylether kristallisiert und mit Diisopropylether (100 mL) digeriert. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (26.0 g, 83.5 %).

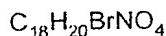
^1H NMR (CDCl_3): δ 7.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.98 (b, 1H), 5.52 (b, 1H), 4.47 (Septett, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.74 – 2.40 (m, 2H), 2.22 – 2.00 (m, 1H), 1.91 – 1.36 (m, 3H), 1.35 – 1.22 (m, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): 175.2 (s), 155.8 (s), 149.9 (s), 147.0 (s), 133.9 (s), 130.8 (s), 129.1 (d), 115.7 (d), 114.8 (d), 114.7 (d), 71.4 (d), 69.7 (d), 56.0 (q), 49.7 (d), 34.6 (t), 31.9 (t), 29.1 (t), 22.0 (q), 21.8 (q), 21.7 (q)

(q) Stufe 9: α -[2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl]-4-hydroxybenzolpentansäureamid



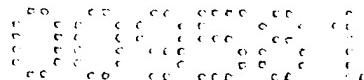
478.43 g/mol



394.27 g/mol

α -[2-Brom-4-methoxy-5-(1-methylethoxy)phenyl]-4-(1-methylethoxy)benzolpentansäureamid (24.0 g, 50.2 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (300 mL) werden bei – 78 °C mit Bortrichlorid (150 mL, 150 mmol, 1 M in CH_2Cl_2) versetzt und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

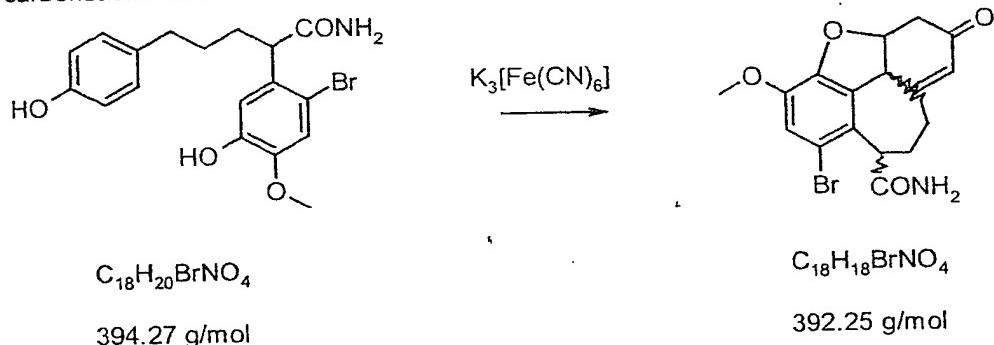
Wasser (200 mL) wird zugetropft und die organische Phase am Rotationsverdampfer entfernt. Die ausgefallenen Kristalle werden mit Wasser (6 x 200 mL) digeriert, wodurch das Produkt in Form farbloser



133
- 122 -

Kristalle erhalten wird (19.8 g, quant.).

Stufe 10: 1-Brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-oxa-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-12-carbonsäureamid



α -(2-Brom-5-hydroxy-4-methoxyphenyl)-5-hydroxybenzopentansäureamid (3.00 g, 7.61 mmol) wird in Chloroform (300 mL) suspendiert und mit einer Lösung von Kaliumhexacyanoferrat(III) (13.2 g, 40.0 mmol) in Kaliumcarbonatlösung (75 mL, zehnprozentig) versetzt.

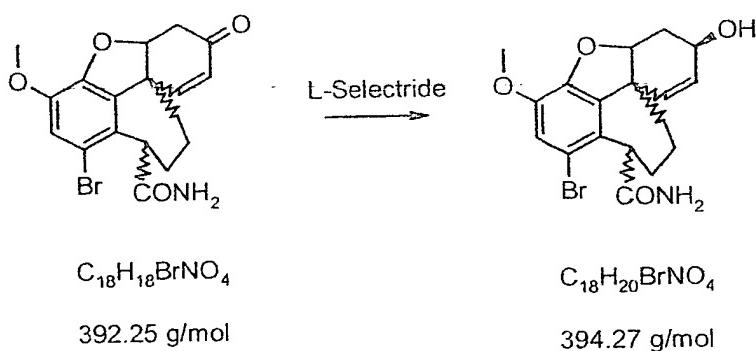
Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 40 Minuten heftig gerührt und über Hyflo filtriert. Die wässrige Phase wird mit Chloroform (2 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit 2N Salzsäure (2 x 100 mL), Wasser (2 x 200 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 150 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und das nach Eindampfen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt über Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Essigsäureethylester) gereinigt. Auf diese Weise erhält man das Produkt als Gemisch aus zwei diastereomeren Enantiomerenpaaren, wobei das tieferlaufende zum höherlaufenden isomerisiert.

Durch Säulenchromatographie (Chloroform : Methanol = 96 : 4) erhält man das Enantiomerenpaar mit dem höheren Rf-Wert in Form farbloser Kristalle (0.24 g, 8 % d. Th.).

^1H NMR (DMSO-d₆): δ 7.57 (s, 1H), 7.48 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 5.89 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.01 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.02 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.96 – 1.67 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 1H), 117.5 (s), 117.1 (d), 88.4 (d), 56.8 (q), 52.1 (s), 51.6 (d), 37.9 (t), 36.6 (t), 33.3 (t), 21.5 (t)

^{13}C NMR (DMSO-d₆): δ 195.6 (s), 174.6 (s), 149.5 (d), 147.9 (s), 144.4 (s), 133.6 (s), 130.6 (s), 126.5 (d), 117.5 (s), 117.1 (d), 88.4 (d), 56.8 (q), 52.1 (s), 51.6 (d), 37.9 (t), 36.6 (t), 33.3 (t), 21.5 (t)

Stufe 11: (6R)-1-Brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-12-carbonsäureamid



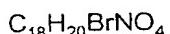
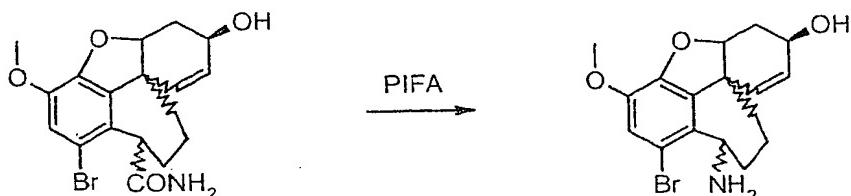
- 123 -

Zu einer Suspension von 1-Brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-12-carbonsäureamid (600 mg, 1.52 mmol) in absolutem THF (5 mL) wird bei 0 °C L-Selectride® (4.6 mL, 4.6 mmol, 1 M in THF) innerhalb von 15 Minuten zugegeben und das Gemisch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man hydrolysiert mit Wasser (3 mL) und verteilt zwischen Wasser (10 mL) und Essigsäureethylester (10 mL), extrahiert die wäßrige Phase mit Essigsäureethylester (3 x 5 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 1 N Salzsäure (3 x 10 mL), Wasser (2 x 10 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1 x 10 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 10 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und reinigt das nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (50 g Kieselgel, Essigsäureethylester). Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (798 mg, 83 %).

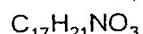
¹H NMR (CDCl₃/DMSO-d₆): δ 6.97 (s, 1H), 6.79 (b, 1H), 6.49 (b, 1H), 6.12 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 11.4 Hz, J = 5.1 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.42 – 3.18 (m, 2H), 2.68 – 2.29 (m, 2H), 2.14 – 1.38 (m, 5H);

¹³C NMR (CDCl₃/DMSO-d₆): δ 173.4 (s), 146.3 (s), 143.6 (s), 134.2 (s), 128.8 (d), 128.6 (d), 126.8 (s), 116.1 (s), 115.6 (d), 87.1 (d), 60.1 (q), 55.6 (d), 50.1 (s), 49.5 (d), 37.5 (t), 31.0 (t), 29.8 (t), 20.3 (t)

Stufe 12: (6R)-10-Amino-1-brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-6-ol



394.27 g/mol



367.27 g/mol

Bis(trifluoracetoxy)iodbenzol (300 mg, 0.76 mmol) wird Acetonitril (1.5 mL, HPLC-Qualität) gelöst und mit Wasser (1.5 mL, HPLC-Qualität) versetzt. Danach wird (6R)-1-Brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]benzofuran-12-carbonsäureamid (338 mg, 0.76 mmol) innerhalb von 2 Stunden in Substanz zugegeben und das Gemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in Chloroform (5 mL) aufgenommen, filtriert und durch Säulenchromatographie (30 g Kieselgel; Chloroform: Methanol: Ammoniak = 96 : 3 : 1) gereinigt. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (161 mg, 58 %).

¹H NMR (MeOH-d₄): δ 7.08 (s, 1H), 6.41 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.8883 (dd, J = 14.5 Hz, J = 5.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.13 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.49 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.45 – 2.07 (m, 4H), 1.92 – 1.58 (m, 4H);

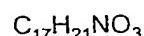
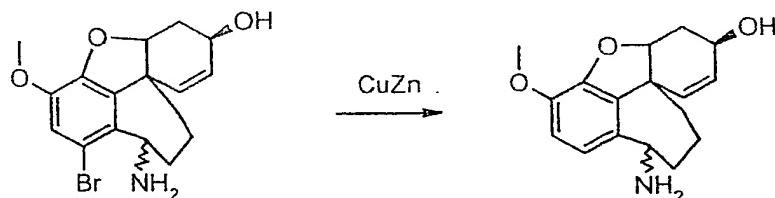
¹³C NMR (MeOH-d₄): δ 147.2 (s), 144.7 (s), 134.5 (s), 133.3 (s), 130.9 (d), 126.4 (d), 116.6 (d), 115.5 (s), 87.8 (d), 61.2 (d), 57.3 (q), 54.0 (d), 48.6 (s), 38.3 (t), 35.2 (t), 30.1 (t), 17.9 (t)

Stufe 13: (6R)-10-Amino-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6-hydroxy-6H-benzo[a]cyclohepta[hi]ben-

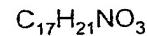


135
~~- 124 -~~

zofuran-6-ol



367.27 g/mol



287.36 g/mol

Herstellung der Kupfer-Zink-Legierung

Zinkpulver (500 mg) und Kupfer(I)iodid (500 mg) werden unter Argon in Wasser (4 mL) und Ethanol (4 mL) 45 Minuten im Ultraschallbad behandelt.

Debromierung

(6R)-10-Amino-1-brom-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-6H-benzo[a]cyclohepta[b]furan-6-ol (70 mg, 0.19 mmol) und Calciumchlorid (300 mg, 2.7 mmol) werden in Substanz zu der entstandenen schwarzen Suspension zugegeben und das Gemisch 5 Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Man versetzt mit konzentrierter wäßriger Ammoniaklösung (1 mL), entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, nimmt den Rückstand in Chloroform (15 mL) auf, filtriert und reinigt den nach Ein dampfen des Filtrats am Rotationsverdampfer erhaltenen Rückstand durch Säulenchromatographie (30 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1). Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (42 mg, 78 %).

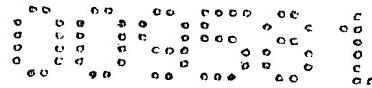
1H NMR ($CDCl_3$): δ 6.81 – 6.61 (m, 3H), 6.97 (dd, J = 14 Hz, J = 4 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.24 (t, J = 3Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.63 (dd, J = 17 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.40 (q, J = 15 Hz, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 2.02 (dd, J = 18 Hz, J = 4 Hz, 1H), 1.97 – 1.52 (m, 9 H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 145.4 (s), 143.2 (s), 134.1 (s), 132.6 (s), 129.9 (d), 125.4 (d), 121.9 (d), 109.9 (d), 87.7 (d), 61.1 (d), 54.8 (q), 48.5 (s), 37.0 (t), 34.4 (t), 29.0 (t), 25.8 (t), 16.9 (t)

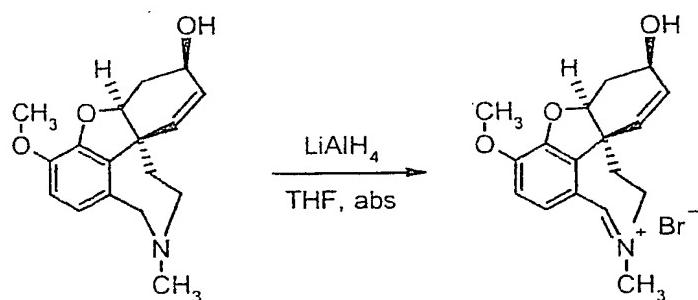
Beispiel 130:

Anmerkung: Diverse Galanthaminiumsalze (iodid, triflat ect.) sind in der Lit. bekannt, allerdings auf anderem Weg und in wesentlich schlechterer Ausbeute hergestellt. Das Bromid ist neu. Der Wert dieser Vorschrift liegt auch darin, dass dadurch deuterierte bzw. tritierte Galanthamin-derivate herstellbar sind.

Stufe 1: (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10-Tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro-[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, Bromid, Galanthaminiumbromid (HM 407)



~~136~~
- 125 -



Galanthamin
[287.36]
 $C_{17}H_{21}NO_3$

HM 407
[366.26]
 $C_{17}H_{20}NO_3Br$

Eine Lösung von Galanthamin (5.0 g, 17.40 mmol) und N-Brom-succinimid (3.06 g, 17.40 mmol) in absolutem Chloroform (250 mL) wurde für 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Chloroform (dreimal je 50 mL) und mit Diethylether (zweimal je 50 mL) gewaschen und bei 50°C/50 mbar getrocknet. Es wurden 5.91 g (93 % d. Th.) an Produkt erhalten.

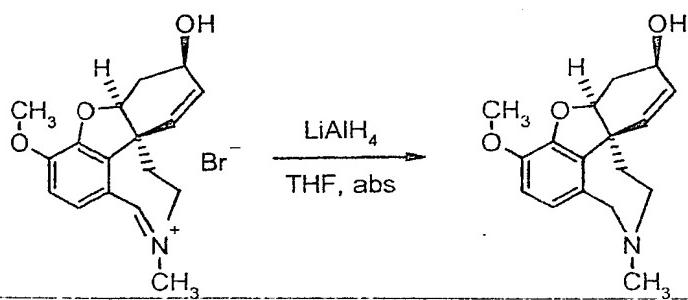
DC: $CHCl_3 : MeOH/NH_3$ (9:1) $R_f = 0.05$

Schmp.: 216-219°C

1H NMR ($CDCl_3$): 9.10 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.92 (dd, $J = 10.3, 4.5$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.74 (b, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.42-2.28 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 3H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): 167.3 (s), 151.3 (s), 146.2 (s), 136.9 (s), 133.0 (d), 129.8 (d), 126.4 (d), 115.0 (s), 112.9 (d), 87.0 (d), 58.9 (d), 56.4 (q), 54.0 (t), 51.5 (q), 45.9 (s), 31.1 (t), 29.7 (t).

Stufe 2a: (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, Galanthamin (HM 424)



HM 407
[366.26]
 $C_{17}H_{20}NO_3Br$

HM 424
[287.36]
 $C_{17}H_{21}NO_3$

137

- 126 -

Zu einer Suspension von Galanthaminiumbromid HM 407 (1.0 g, 2.73 mmol) in absolutem Tetrahydrofuran (50 mL) wurde Lithiumaluminiumhydrid (104 mg, 2.73 mmol) hinzugefügt und für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid mit Ethylacetat vernichtet mit Wasser (49 mg, 2.73 mmol) zur Bildung eines filtrierbaren Niederschlags zugegeben. und gefällt. Das enstandene Al_2O_3 wurde abfiltriert, das Filtrat über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Es wurden 750 mg (96 % d. Th.) an Galanthamin als weißer Schaum erhalten.

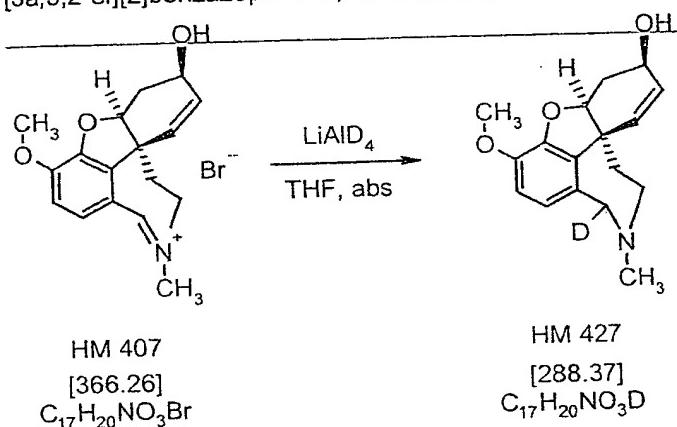
DC₆: CHCl_3 : MeOH/NH_3 (9:1)

¹H NMR (CDCl_3): 6.66-6.58 (m, 2H), 6.08-5.94 (m, 2H), 4.58 (b, 1H), 4.15 (b, 1H), 4.06 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.25 (ddd, $J = 14.4, 2.2, 1.9$ Hz, 1H), 3.05 (ddd, $J = 14.9, 3.1, 3.1$ Hz, 1H), 2.68 (ddd, $J = 15.7, 1.8, 1.8, 1$ H), 2.40 (s, 3H), 2.15-1.90 (m, 2H), 1.55 (ddd, $J = 13.7, 4.1, 2.0$ Hz, 1H);

¹³C NMR (CDCl_3): 145.8 (s), 144.1 (s), 133.1 (s), 129.2 (s), 127.6 (d), 126.8 (d), 122.1 (d), 111.1 (d), 88.7 (d), 62.0 (d), 60.4 (t), 55.8 (q), 53.7 (t), 48.2 (s), 41.9 (q), 33.4 (t), 29.9 (t).

Stufe 2b: (4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11-Pentahydro-12-deutero-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro-

[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, 12-Deuterogalanthamin (HM 427)



Zu einer Suspension von Galanthaminiumbromid HM 407 (250 mg, 0.683 mmol) in absolutem Tetrahydrofuran (15 mL) wurde Lithiumaluminiumdeuterid (28 mg, 0.68 mmol) hinzugefügt und für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde überschüssiges Lithiumaluminiumdeuterid mit Ethylacetat vernichtet und mit Deuteriumoxid (12 mg, 0.68 mmol) Al_2O_3 gefällt. Das enstandene Al_2O_3 wurde abfiltriert, das Filtrat über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Es wurden 100 mg (51% d. Th.) an HM 427 als weißer Schaum erhalten.

DC₆: CHCl_3 : MeOH/NH_3 (9:1)

¹H NMR (CDCl_3): 6.66-6.58 (m, 2H), 6.08-5.94 (m, 2H), 4.58 (b, 1H), 4.14 (b, 1H), 4.06 (d, $J = 15.2$ Hz, 0.5H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (d, $J = 15.2$ Hz, 0.5H), 3.25 (ddd, $J = 14.4, 2.2, 1.9$ Hz, 1H), 3.05 (ddd, $J = 14.9, 3.1, 3.1$ Hz, 1H), 2.68 (ddd, $J = 15.7, 1.8, 1.8, 1$ H), 2.40 (s, 3H), 2.15-1.90 (m, 2H), 1.55 (ddd, $J = 13.7, 4.1, 2.0$ Hz, 1H);

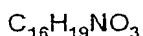
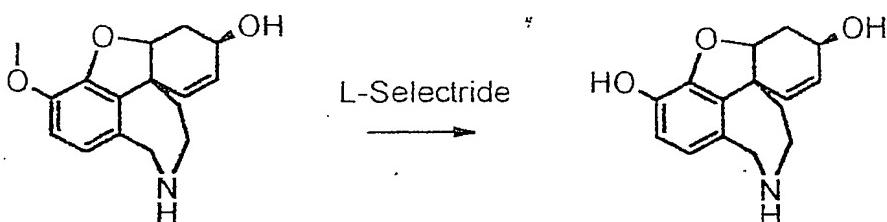
¹³C NMR (CDCl_3): 145.8 (s), 144.1 (s), 133.1 (s), 129.2 (s), 127.6 (d), 126.8 (d), 122.1 und 122.0 (d), 111.1 (d), 88.7 (d), 62.0 (d), 60.4 (t), 55.8 (q), 53.8 und 53.7 (t), 48.2 (s), 42.1 und 41.9 (q), 33.8 und 33.7

138
- 127 -

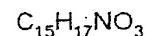
(t), 29.9 (t)

LC/MS: 30*2.1 mm Zorbax SB C18 3 μ m, 40% MeOH für 2 Min. auf 100% @ 10 Min. für 10 Min; Rest H₂O bei 0.5 ml/Min, UV 210, 250, 280 und 310 nm, ein einziger Peak (RT ca. 6.0 min). PI-MS *m/z* 289 ([M+H]⁺), 271 ([M+H-H₂O]⁺). NI-MS *m/z* 287 ([M-H]⁻), 269 ([M-H-H₂O]⁻).

Beispiel 131:



273.33 g/mol



259.31 g/mol

Eine Lösung von Norgalanthamin (1.0 g, 3.66 mmol) in 40 ml absolutem THF wird bei Raumtemperatur mit 17 ml L-Selectrid R (1 M in THF) versetzt und 24 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Man kühlt auf Raumtemperatur ab, versetzt mit Essigsäureethylester (20 ml), dann mit Wasser (100 ml) und trennt die Phasen. Die organische Phase wird mit Wasser (4 x 20 ml) extrahiert, die vereinigten wäßrigen Phasen mit Essigsäureethylester (2 x 20 ml) extrahiert und der nach Eindampfen verbliebene Rückstand über Säulenchromatographie (100 g) Kieselgel, Chloroform : Ammoniak = 90 : 9 : 1 gereinigt und unter Aceton kristallisiert. Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (0.78 g, 82.3%).

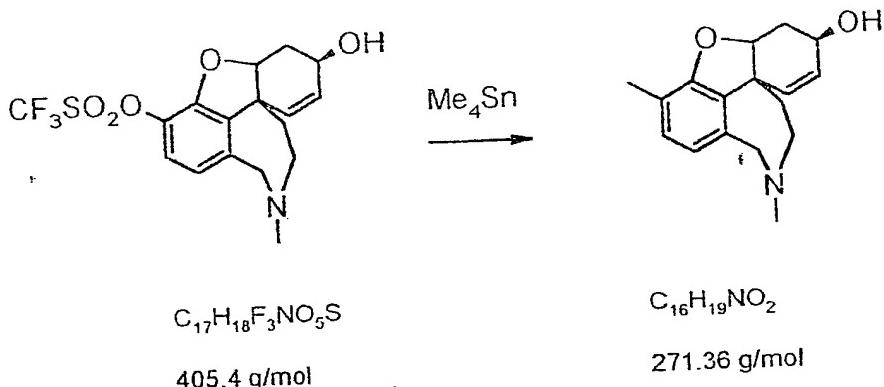
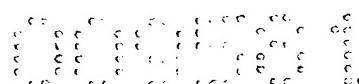
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 6.52-6.37 (m, 2H), 6.03 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.3 Hz, J = 4.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.90 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.25-2.92 (m, 2H), 2.24-2.90 (m, 2H), 2.39 (d, J = 14 Hz, 2H);

¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 145.6 (s), 140.4 (s), 133.0 (s), 132.3 (s), 127.7 (d), 127.6 (d), 119.6 (d), 114.8 (d), 86.5 (d), 60.1 (d), 53.1 (t), 48.3 (s), 46.6 (t), 40.2 (t), 30.8 (t)

Beispiel 132:

(4a,S,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol

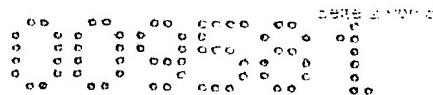
13P
- 128 -



(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-trifluormethylsulfonyloxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef]benzazepin-6-ol (200 mg, 0.49 mmol), Tetramethylstannan (106 mg, 0.59 mmol), wasserfreies Lithiumchlorid (62 mg, 1.47 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (28 mg, 0.025 mmol, 0.05 Äquivalente) werden in absolutem DMF (3 ml) 24 Stunden bei 100°C gerührt. Man verteilt zwischen Wasser (20 ml) und Essigsäureethylester (30 ml), extrahiert die wäßrige Phase mit Essigsäureethylester (5 x 30 ml), wäscht die vereinigten, organischen Phasen mit Wasser (3 x 10 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (15 ml) und reinigt den nach Eindampfen erhaltenen Rückstand durch Säulenchromatographie (20 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1). Auf diese Weise erhält man das Produkt in Form farbloser Kristalle (102 mg, 77%).

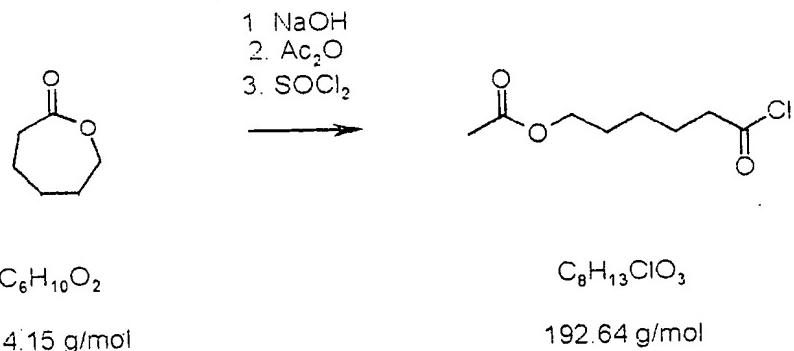
1H NMR ($CDCl_3$): δ 6.90 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 8.5 Hz, J = 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.11 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.30 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 12.7 Hz), 2.66 (dd, J = 15.2 Hz, J = 5.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.17-2.00 (m, 2H), 1.57 (dd, J = 13.3 Hz, J = 5.0 Hz, 1H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 156.4 (s), 135.3 (s), 131.6 (s), 130.1 (d), 127.7 (d), 127.6 (d), 122.0 (d), 119.8 (s), 88.1 (d), 62.7 (d), 61.3 (t), 54.2 (t), 48.5 (s), 42.4 (d), 33.9 (t), 30.4 (t), 15.3 (q).



Beispiel 133

140

Stufe 1 6-Acetyloxyhexansäurechlorid

Natriumhydroxid (frisch gemahlen, 25.2 g, 631 mmol) wird in wasserfreiem Methanol (250 mL) gelöst, dann wird bei Raumtemperatur Oxepan-2-on (60 g, 525 mmol) zugegeben und 12 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Das Gemisch wird in Ether (1000 mL) suspendiert, der Niederschlag abfiltriert und gewichtskonstant getrocknet ($40^\circ\text{C}/50\text{ mbar}$).

Der Feststoff wird in Essigsäureanhydrid (250 mL) suspendiert und 12 Stunden bei 60°C gerührt, danach wird überschüssiger Essigsäureanhydrid im Vakuum abdestilliert und der Rückstand auf Eis (300 g) gegossen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Ether extrahiert ($3 \times 300\text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser ($3 \times 200\text{ mL}$) und gesättigter Kochsalzlösung ($2 \times 200\text{ mL}$) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und der nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand in Thionylchlorid (150 mL) aufgenommen, mit katalytischen Mengen DMF versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Thionylchlorid wird bei Normaldruck abdestilliert, der Rückstand wird destillativ gereinigt ($91^\circ\text{C}/1\text{ mbar}$), wodurch das Produkt als farbloses Öl (68.7 g, 56 %) erhalten wird.

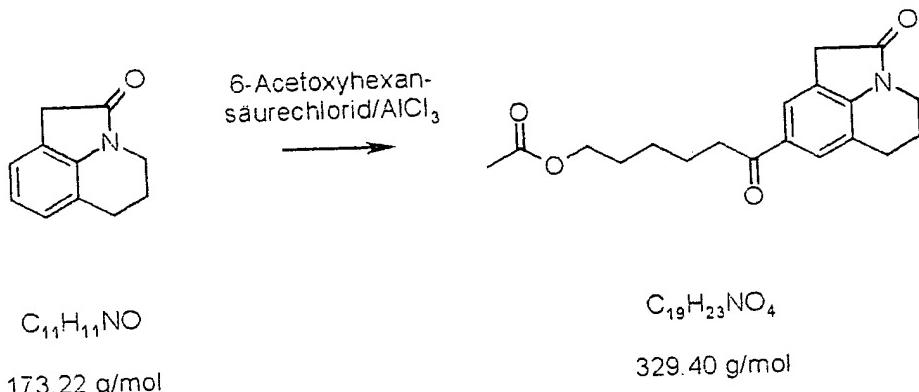
^1H NMR (CDCl_3): δ 3.97 (t, $J = 11.0\text{ Hz}$, 2H), 2.83 (t, $J = 11.4\text{ Hz}$, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.77 - 1.47 (m, 4H), 1.47 - 1.22 (m, 2H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 173.3 (s), 170.7 (s), 63.7 (t), 46.6 (t), 27.9 (t), 24.6 (t), 24.4 (t), 20.6 (q)

Beispiel 133

141

Stufe 2 5-(6-Acetyloxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*i,j*]chinolin-2(1*H*)-on



Zu einer Suspension von wasserfreiem Aluminiumchlorid (61.5 g, 461.6 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (500 mL) wird 6-Acetoxyhexansäurechlorid (16.7 g, 86.6 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (50 mL) bei 0 °C innerhalb von 10 Minuten zugetropft und 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt.

Temperatur gerührt.
5,6-Dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-2(*1H*)-on (10.0 g, 57.7 mmol) in absolutem CH₂Cl₂ (100 mL) wird innerhalb von 15 Minuten bei 0 °C zugetropft, dann wird auf Siedetemperatur erhitzt und 30 Minuten gerührt. Man kühlt auf 0 °C ab, hydrolysiert mit Eis und verteilt zwischen Wasser (300 mL) und CH₂Cl₂ (100 mL). Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 x 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit 2 N Salzsäure (2 x 250 mL), Wasser (2 x 250 mL), halbkonzentrierter wässriger Na₂CO₃-Lösung (2 x 250 mL), konzentrierter wässriger Na₂CO₃-Lösung (2 x 250 mL) und konzentrierter Kochsalzlösung (1 x 250 mL) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

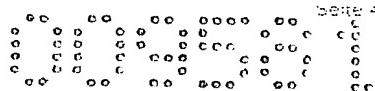
Nach dem Umkristallisieren aus Methanol (150 mL) erhält man das Produkt in Form hellgelber Kristalle (14.3 g, 75.5 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.72 (s, 2H), 4.06 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.72 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.09 – 1.93 (m, 5H), 1.85 – 1.56 (m, 4H), 1.50 – 1.30 (m, 2H);

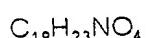
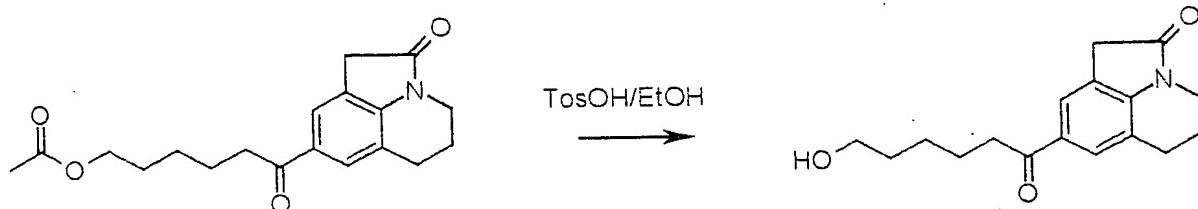
¹³C NMR (CDCl₃): δ 198.9 (s), 174.2 (s), 171.1 (s), 145.5 (s), 131.3 (s), 127.8 (d), 122.9 (s), 122.4 (d), 119.5 (s), 64.3 (t), 38.9 (t), 38.0 (t), 36.1 (t), 28.5 (t), 25.7 (t), 24.4 (t), 24.1 (t), 21.0 (q), 20.9 (t)

Beispiel 133

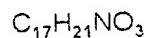
142



Stufe 3 5-(6-Hydroxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-2(1*H*)-on



329.40 g/mol



287.36 g/mol

5-(6-Acetoxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-2(1*H*)-on (10.0 g, 30.6 mmol) wird in wasserfreiem Ethanol (150 mL) suspendiert, mit katalytischen Mengen 4-Methylbenzolsulfonsäuremonohydrat versetzt und fünf Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Das Lösungsmittelvolumen wird auf ein Drittel eingeengt und das Produkt in Form hellgelber Nadeln (8.22 g, 93.5 %) durch Kristallisation bei – 20 °C gewonnen.

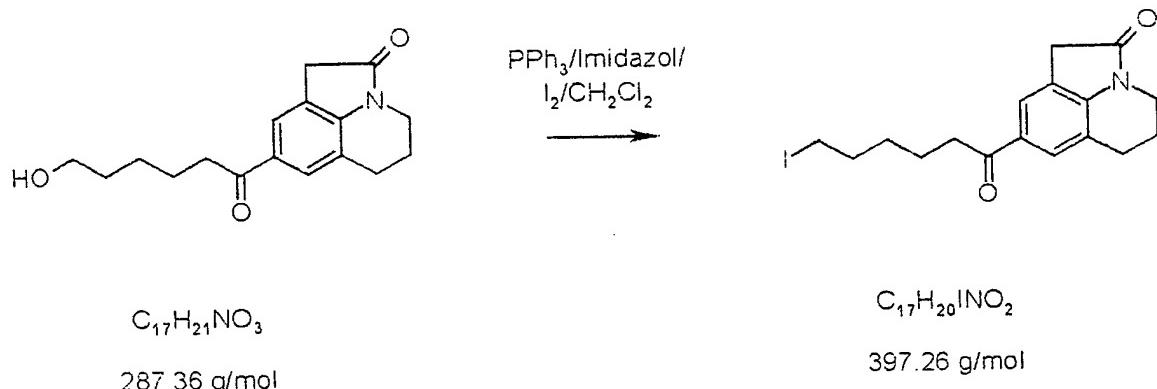
1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.67 (s, 2H), 3.80 – 3.52 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.97 – 2.66 (m, 4H), 2.08 – 1.86 (m, 2H), 1.82 – 1.26 (m, 6H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 199.3 (s), 174.2 (s), 145.4 (s), 131.2 (s), 127.8 (d), 122.8 (s), 122.3 (d), 119.4 (s), 62.3 (t), 38.7 (t), 38.0 (t), 36.0 (t), 32.3 (t), 25.4 (t), 24.3 (t), 24.1 (t), 20.8 (t)

Beispiel 133

143

Stufe 4 5-(6-Iod-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-2(1*H*)-on



Triphenylphosphin (2.02 g, 7.74 mmol), Iod (3.08 g, 12.12 mmol) und Imidazol (0.618 g, 9.08 mmol) werden in absolutem CH_2Cl_2 (30 mL) 30 Minuten bei 15 °C gerührt.

5-(6-Hydroxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-2(1*H*)-on (2.0 g, 6.96 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (10 mL) wird innerhalb von 5 Minuten bei dieser Temperatur zugetropft, dann wird 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Man versetzt mit halbgesättigter Natriumsulfit-Lösung (50 mL), trennt die Phasen, extrahiert die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 , wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 2 N Salzsäure (3 x 100 mL), Wasser (2 x 100 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 100 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 100 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und kristallisiert das nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rohprodukt aus Methanol (10 mL) um.

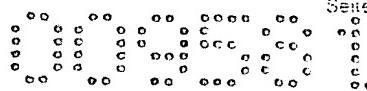
Variante A:

Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (100 g Kieselgel, Chloroform) gereinigt, wodurch das Produkt in Form hellgelber Kristalle (2.44 g, 88.3 %) erhalten wird.

Variante B:

Der Rückstand wird ein weiteres Mal aus Methanol (10 mL) umkristallisiert, wodurch das Produkt in Form hellgelber Kristalle (2.28 g, 82.4 %) erhalten wird.

144

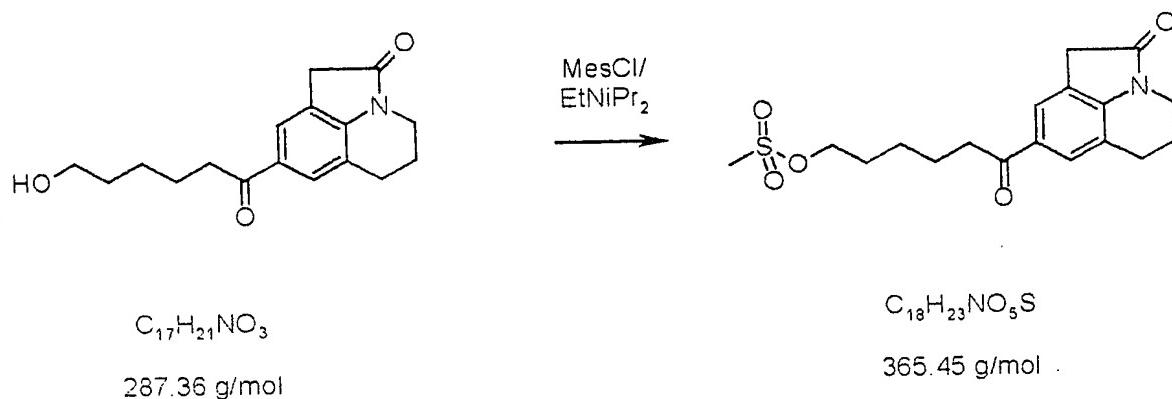


Beispiel 133

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.70 (s, 2H), 3.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.18 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.12 – 1.61 (m, 6H), 1.57 – 1.36 (m, 2H);

¹³C NMR (CDCl₃): δ 198.7 (s), 174.1 (s), 145.5 (s), 131.2 (s), 127.8 (d), 122.9 (s), 122.3 (d), 119.4 (s), 38.8 (t), 37.9 (t), 36.0 (t), 33.2 (t), 30.1 (t), 24.0 (t), 23.3 (t), 20.9 (t), 6.6 (t)

Stufe 5 5-(6-Methylsulfonyloxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-2(1*H*)-on



Zu 5-(6-Hydroxy-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]chinolin-2(1*H*)-on (1.0 g, 3.48 mmol) und N-Ethyldiisopropylamin (560 mg, 4.35 mmol) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (10 mL) wird innerhalb von 5 Minuten Methansulfonsäurechlorid (458 mg, 4.00 mmol) bei 15 °C zugetropft, dann wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Man versetzt mit Wasser (20 mL), trennt die Phasen, extrahiert die wäßrige Phase mit CH₂Cl₂ (1 x 10 mL), wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 2 N Salzsäure (3 x 10 mL), Wasser (2 x 10 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 10 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (1 x 10 mL), trocknet (Natriumsulfat/Aktivkohle), filtriert und digeriert das nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rohprodukt mit Diisopropylether (10 mL), wodurch das Produkt in Form hellgelber Kristalle (1.17 g, 92.2 %) erhalten wird.

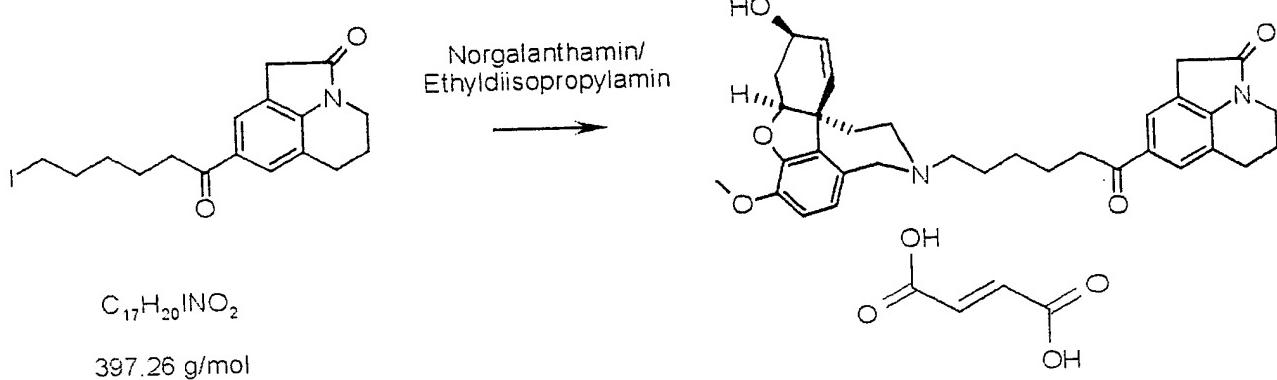
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.70 (s, 2H), 4.22 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.92 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.17 – 1.92 (m, 5H), 1.90 – 1.64 (m, 4H), 1.60 – 1.37 (m, 2H);

Beispiel 133

145

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 198.7 (s), 174.2 (s), 145.6 (s), 131.2 (s), 127.8 (d), 123.0 (s), 122.4 (d), 119.5 (s), 69.8 (t), 38.8 (t), 37.8 (t), 37.3 (q), 36.1 (t), 28.9 (t), 25.1 (t), 24.3 (t), 23.7 (t), 20.9 (t)

Stufe 6 5-[6-[(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6-hydroxy-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-11-yl]-1-oxohexyl]-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1 - ij]chinolin-2(1H)-on Fumarat



Norgalanthamin (1.13 g, 1.64 mmol), 5-(6-Iod-1-oxohexyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1 - ij]chinolin-2(1H)-on (1.50 g, 3.75 mmol) und N-Ethyldiisopropylamin (1.46 g, 11.3 mmol) werden in absolutem Chloroform (20 mL) 54 Stunden bei Siedetemperatur gerührt.

Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rückstand wird durch Säulenchromatographie (200 g Kieselgel, Chloroform : Methanol : Ammoniak = 96 : 3 : 1) gereinigt, wodurch das Produkt als hellgelber Schaum (1.31 g, 64.3 %) erhalten wird.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.63 (s, 2H), 6.68 – 6.46 (m, 2H), 6.00 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.90 (dd, $J = 10.3$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.19 – 3.96 (m, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 – 3.58 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.35 – 2.98 (m, 2H), 2.96 – 6.67 (m, 4H), 2.66 – 2.29 (m, 4H), 2.15 – 1.84 (m, 4H), 1.82 – 1.11 (m, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 199.1 (s), 174.1 (s), 145.6 (s), 145.3 (s), 143.8 (s), 133.0 (s), 131.2 (s), 129.3 (s), 127.7 (d), 127.4 (d), 126.8 (d), 122.8 (s), 122.3 (d), 121.7 (d), 119.4 (s), 111.0 (d), 88.5 (d), 61.8 (d), 57.6 (t), 55.7 (q), 51.4 (t), 51.2 (t), 48.2 (s), 38.7 (t), 38.0 (t), 36.0 (t), 32.8 (t), 29.8 (t), 27.1 (t), 26.9 (t), 24.3 (t), 24.2 (t), 20.8 (t)

Beispiel 133

146

Herstellung des Fumarats:

200 mg freie Base wird in heißem Ethanol gelöst (2 mL) und mit einer gesättigten Lösung von Fumarsäure in Ethanol (1.5 mL) versetzt. Man kühlt auf Raumtemperatur ab und tropft die Lösung unter Rühren langsam in Ether (50 mL), lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen, filtriert das Kristallisat ab und digeriert mit Ether (3 x 5 mL), wodurch man das Produkt als hellbraunes Salz (189 mg, 78 %) erhält.

31. März 2000

Sanochemia Pharmazeutika
Aktiengesellschaft

vertreten durch:

PATENTANWÄLTE
DIPL.-ING. MANFRED BEER
DIPL.-ING. REINHARD HEHENBERGER
durch:

149

- 100 -

LITERATURVERZEICHNIS

- 25CB1110 Speyer, E.; Rosenfeld, H.; Chem. Ber., 1925, 1110-1113
41OS514 Clarke, H.T.; Read, K.R.; Org. Synth., 1941, 1, 514
53JA3679 Boekelheide; Godfrey; J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 3679-3684
57JA5279 Leonard, N.J.; Hauck, F.P.; J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 5279-5292
59JA(81)2136 Boyer, J.H.; Alul, H.; J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 2136-2137
60PCS392 Barton, D.H.R.; Kirby, G.W.; Proc. Chem. Soc., 1960, 392
62JOC806 Barton, D.H.R.; Kirby, G.W.; J. Chem. Soc. 1962, 806
63MI1 Hegenauer, R.; Chemotaxonomie der Pflanzen, Bd. II, 53-70, Birkhäuser Verlag
Basel, 1963
68CB302 Dworschak, H.; Weygand, F.; Chem. Ber., 1968, 101, 302-307
68JA7134 Dewar, M.J.S.; Nakaya, T.; J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 7134
68JCS(C)271 Kametani, T.; Yagi, H.; Satoh, F.; Fukumoto, K.; J. Chem. Soc. (C), 1968, 271-
275
68LA131 Franck, B.; Lubs, H.J.; Liebigs Ann. Chem., 1968, 720, 131-145
68JOC504 Grethe, G.; Toome, V.; Lee, H.L.; Uskokovic, M.; Brossi, A.; J. Org. Chem.,
1968, 33, 504-508
69CR(C)1152 Noël, M.; Combret, J.-C.; Leroux, Y.; Normant, H.; C. R. Acad. Sc. Paris (C),
1969, 1152-1154
69JCS(C)2602 Kametani, T.; Yamaki, K.; Yagi, H.; Fukumoto, K.; J. Chem. Soc. (C), 1969,
2602-2605
71JA309 Tobinaga, S.; Kotani, E.; J. Am. Chem. Soc., 1072, 94 (1), 309-310
71JCS(C)1032 Kametani, T.; Takahashi, T.; Sugahara, M.; Koizumi, M.; Fukumoto, K.; J.
Chem. Soc. (C), 1971, 1032-1043
72JCS(P1)1513 Kametani, T.; Yamaki, K.; Terui, T.; Shibuya, S.; Fukumoto, K.; J. Chem. Soc.,
Perkin Trans. I, 1972, 1513-1516
72JOC335 Secrist III, J.A.; Logue, M.W.; J. Org. Chem., 1972, 37 (2), 335-336
74JCS(CC)300 Kotani, E.; Miyazaki, F.; Tobinaga, S.; J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1974,
300-301
76CB541 Stetter, H.; Schreckenberg, M.; Wiemann, K.; Chem. Ber., 1976, 109, 541-545
76JOC4047 Kupchan, S.M.; Dhingra, O.P.; Kim, C.-K.; Kameswaran, V.; J. Org. Chem.,
1979, 41 (25), 4047-4049
77H277 Shimizu, K.; Tomioka, K.; Yamada, S.; Koga, K.; Heterocycles, 1977, 8, 277-
282
78CPB2897 Shimizu, K.; Tomioka, K.; Yamada, S.; Koga, K.; Chem. Pharm. Bull., 1978, 26,
3765-3771
79JMC(22/6)608 Randall, W.C.; Streeter, K.B.; Cresson, E.L.; Schwam, H.; Michelson, S.R.;
Anderson, P.S.; Cragoe, E.J., Jr.; J. Med. Chem., 1979, 22 (6), 608-614
81JC3081 Meyers, A.I.; Williams, D.R.; Erickson, G.W.; White, S.; Druelinger, M.; J. Am.
Chem. Soc., 1981, 103, 3081-3087
81JOU296 Kozlova, I.V.; Obol'nikova, E.A.; Chupina, L.N.; Bekker, A.R.; Samokhvalov,
G.I.; J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.), 1981, 296-299

100 000 000 00

148

- 101 -

- 82JOC3153 Brown, H.C.; Choi, Y.M.; Narasimhan, S.; J. Org. Chem., **1982**, 47, 3153-3163
82MI1 Cai Gan, Dissertation, TU Wien, **1982**
83JOC1621 Shono, T.; Hamaguchi, H.; Sasaki, M.; Fujita, S.; Nagami, K.; J. Org. Chem., **1983**, 48, 1621-1628
84TL2969 Krikorian, D.; Vlahov, R.; Parushev, S.; Chinova, M.; Vlahov, I.; Schäfer, H.-J.; Duddeck, H.; Snatzke, G.; Tetrahedron Lett., **1984**, 25, 2969-2972
84YZ1009 Tomioka, K.; Yakugaku Zasshi, **1984**, 104, 1009-1023
85CL427 Rodriguez, G.; Benito, Y.; Temprano, F.; Chem. Lett., **1985**, 427-428
85S770 Monkoviæ, I.; Wong, H.; Bachand, C.; Synthesis, **1985**, 770-773
87TL2383 Murahashi, S.I.; Shiota, T.; Tetrahedron Lett., **1987**, 28 (21), 2383-2386
88JA314 Holton, R.A.; Sibi, M.P.; Murphy, W.S.; J. Am. Chem. Soc., **1988**, 110, 314-316
88JHC(25)1047 Al-Khathlan, H.; Zimmer, H.; J. Heterocycl. Chem., **1988**, 25, 1047-1049
88JHC1809 Szewczyk, J.; Lewin, A.H.; Carroll, F.I.; J. Heterocycl. Chem., **1988**, 25, 1809-1811
88JOC4339 Beckwith, A.L.J.; Boate, D.R.; J. Org. Chem., **1988**, 53, 4339-4348
88TL(29/52)6949 Yamato, M.; Hashigaki, K.; Ishikawa, S.; Qais, N.; Tetrahedron Lett., **1988**, 29 (52), 6949-6950
89JMC421 Yoshioka, T.; Fujita, T.; Kanai, T.; Aizawa, Y.; Kurumada, T.; Hasegawa, K.; Horikoshi, H.; J. Med. Chem. **1989**, 32, 421-428
89TL(30/16)2129 Bartoli, G.; Palmieri, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Tetrahedron Letters, **1989**, 30 (16), 2129-2132
90BSF760 Carroll, P.; Furst, G.T.; Han, S.Y.; Joullie, M.; Bull. Soc. Chim. Fr., **1990**, (Nov.-Dec.), 769-80
90SC(20/14)2217 Sattar, A.K.; Arbale, A.A.; Kulkarni, G.H.; Synth. Commun., **1990**, 20 (14), 2217-2223
91AG76 Reetz, M.T.; Jaeger, R.; Drewlies, R.; Hübel, M.; Angew. Chem., **1991**, 103, 76-78
91CJC1909 Ayer, W.A.; Craw, P.A.; Can. J. Chem., **1991**, 12, 1909-1916
91JCS(P1)285 Delaney, P.A.; Johnstone, R.A.W.; Leonard, P.A.; Regan, P.; J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, **1991**, 285-289
91JOU1380 Baratov, N.U.; Vinogradova, V.I.; Yunusov, M.Y.; J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.), **1991**, 27 (2), 1380-1381
91MI1 Kewitz, H.; Wissenschaftliche Pressekonferenz im November 1991
91SC(21/5)611 Dobson, D.; Todd, A.; Gilmore, J.; Synth. Commun., **1991**, 21 (5), 611-617
91T/47/7)1311 Brown, D.S.; Charreau, P.; Hansson, T.; Ley, S.V.; Tetrahedron, **1991**, 47 (7), 1311-1328
91T(47/40)8587 Sarmah, B.K.; Barua, N.C.; Tetrahedron, **1991**, 47 (40), 8587-8600
92JHC(29)719 Hubbard, J.L.; Carl, J.M.; Anderson, G.D.; Rankin, G.O.; J. Heterocycl. Chem., **1992**, 29, 719-721
92SC(22/18)73 Milner, D.J.; Synth. Commun., **1992**, 22 (18), 73-82
92SC(22/18)159 Chavez, F.; Godinez, R.; Synth. Commun., **1992**, 22 (18), 159-164
92SC(22/18)2659 Alkathlan, H.Z.; Synth. Commun., **1992**, 22 (18), 2659-2671
92SL(1)79 Dobson, D.; Gilmore, J.; Long, D.A.; Synlett, **1992**, 1, 79-80

- 93AP277 Meindl, W.; Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), **1993**, 326, 277-286
- 93JOM(460)127 Gronowitz, S.; Björk, P.; Malm, J.; Hörnfeld, A.-B.; J. Organomet. Chem., **1993**, 460, 127-129
- 93MI1 O. Dornblüth, W. Pschyrembel, C. Zink, H. Hildebrandt, Pschyrembel Klinischés Wörterbuch, Vol. 257, 9-10, Walter de Gruyter, Berlin, 1993
- 93TL3331 Bailey, T.S.; Bremner, J.B.; Carver, J.A.; Tetrahedron Lett., **1993**, 34 (20), 3331-3334
- 94JHC1027 Chédru, C.; Decroix, B.; Morel, J.; J. Heterocycl. Chem., **1994**, 31 (4), 1027-1032
- 94JOC4346 Stafford, J.A.; Valvano, N.L.; J. Org. Chem., **1994**, 59, 4346-4349
- 94JOC5905 Fariña, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L.S.; J. Org. Chem., **1994**, 59, 5905-5911
- 95AG(107/17)1989 Herrmann, W.A.; Broßmer, C.; Öfele, K.; Reisinger, C.-P.; Priermeier, T.; Beller, M.; Fischer, H.; Angew. Chem., **1995**, 107 (17), 1989-1992
- 95AG(107/17)1992 Beller, M.; Fischer, H.; Herrmann, W.A.; Öfele, K.; Broßmer, C.; Angew. Chem., **1995**, 107 (17), 1989-1992
- 95AP301 Wünsch, B.; Nerding, S.; Arch. Pharm. (Weinheim), **1995**, 328, 301-305
- 95CRV2457 Miyaura, N.; Suzuki, A.; Chem. Rev., **1995**, 95, 2457-2483
- 95JCS(PI)1417 Yu, Y.; Watanabe, N.; Ohno, M.; Eguchi, S.; J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, **1995**, 11, 1417-1421
- 95S1053 Weis, C.D.; Newkome, G.R.; Synthesis, **1995**, 1053-1065
- 95TL(36/13)2191 Roth, G.P.; Farina, V.; Tetrahedron Letters, **1995**, 36 (13), 2191-2194
- 96JMC4255 Berardi, F.; Giudice, G.; Perrone, R.; Tortorella, V.; Govoni, S.; Lucchi, L.; J. Med. Chem., **1996**, 39, 4255-4260
- 96JOC5857 Kita, Y.; Takada, T.; Gyoten, M.; Tohma, H.; Zenk, M.H.; Eichhorn, J.; J. Org. Chem., **1996**, 61, 5857-5864
- 96MI1 Fa. Sanochemia, Mündliche Mitteilung
- 96MI2 Fröhlich, J.; **1996**, Präsentation "Galanthamin II, Planung versus Ergebnisse"
- 97BCJ877 Yamazaki, S.; Bull. Chem. Soc. Jpn., **1997**, 70, 877-883
- 97JOC1568 Marcoux, J.-F.; Wagaw, S.; Buchwald, S.L.; J. Org. Chem., **1997**, 62, 1568-1569
- 97MI1 Welzig, S.; Dissertation, TU Wien, **1997**
- 97TL(38/29)5151 Mary, A.; Renko, D.Z.; Guillou, C.; Thal, C.; Tetrahedron Lett., **1997**, 38 (29), 5151-5152
- 98S393 Moriyama, S.; Vallée, Y.; Synthesis, **1998**, 4, 393-404
- 98T(54)263 Stanford, S.P.; Tetrahedron, **1998**, 54, 263-303
- 98TL4251 Renko, D.; Mary, A.; Guillou, C.; Potier, P.; Thal, C.; Tetrahedron Lett., **1998**, 38, 4251-4254
- 99H(50/2)1213 de March, P.; Figueiredo, M.; Font, J.; Heterocycles, **1999**, 50 (2), 1213-1226
- 99MI1 Küenburg, B; Czollner, L; Fröhlich, J; Jordis, U; accepted for publication in Organic Process Research & Development
- 99MI2 Bobrovsky, R.; 17th International Congress of Heterocyclic Chemistry, Wien, **1999**, OP-31

00000000

150

- 103 -

- 99MI3 Krikorian, D.; Mechkarova, P.; Hemetsberger, M.; Fröhlich, J.; Jordis, U.; 17th International Congress of Heterocyclic Chemistry, Wien, 1999, PO-22
- 99MI4 Cvitkovich-Kälz, B.; Dissertation, TU Wien, 1999
- 99MI5 Czollner, L.; Küenburg, B.; Frantsits, W.; Bobrovsky, R.; Jordis, U.; Fröhlich, J.; submitted to Tetrahedron Letters
- 99MI6 Matthias Treu, private Mitteilung
- 99MI7 Prof. Fels, private Mitteilung
- HOU(IV)16 Möller, F.; "Umwandlung von primären und sekundären Aminen", Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl), Bd. IV, 16-19
- HOU(VIII)654 Henecka, H.; Kurtz, P.; "Funktionelle N-Derivate der Carboxylgruppe", Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl), Bd. VIII, 654-659
- HOU(VIII)972 Döpp, D.; Döpp, H.; "Carbonsäure-amide (Monoacyl-amine)", Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl), Bd. VII, 972-983

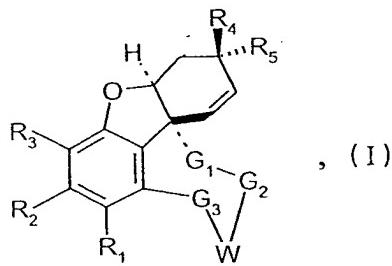
PATENTANWÄLTE
DIPLO.-ING. DIPL.-PHARMA.
Dipl.-Ing. LINHARD M. LINDINGER
1070 WIEN, LINDENGASSE 8

2000.03.31

W5-127ooo-pAT
Sanochemia Pharmazeutika
Aktiengesellschaft
in Wien, AT
B/A

Patentansprüche:

1. Neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



wobei die Substituenten bzw. Gruppen die in der Beschreibungseinleitung genannten Bedeutungen haben können.

2. Arzneimittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I als Wirkstoffe.

3. Verwendung wenigstens einer der Verbindungen der allgemeinen Formel I zum Herstellen von Arzneimitteln für

- a) die Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit,
- b) die Behandlung der Parkinson'schen Krankheit,
- c) die Behandlung der Huntingdon'schen Krankheit (Chorea),
- d) die Behandlung der Multiplen Sklerose,
- e) die Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose,
- f) die Behandlung der Epilepsie,
- g) die Behandlung der Folgen des Schlaganfalles,
- h) die Behandlung der Folgen des Schädel-Hirn – Traumas,
- i) die Behandlung und Prophylaxe der Folgen diffusen Sauerstoff- und Nährstoffmangels im Gehirn, wie sie nach Hypoxie, Anoxie, Asphyxie, Herzstillstand, Vergiftungen, sowie bei Komplikationen bei schweren Geburten am Säugling oder bei Narkosen beobachtet werden,
- j) die insbesondere auch prophylaktische Behandlung apoptotischer Degeneration in Neuronen, die durch lokale Radio- oder Chemotherapie von Gehirntumoren geschädigt wurden bzw. werden, und
- k) die Behandlung der bakteriellen Meningitis oder
- l) die Behandlung von Erkrankungen mit apoptotischer Komponente.

Sanochemia Pharmazeutika Aktiengesellschaft

vertreten durch:

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)